

**KOMBINIERTE IMMUNOSUPPRESSIONS-
UND ANTIKOAGULANTIETHERAPIE MIT
AZATHIOPRIN UND HEPARIN NACH
HETEROTOPER CERVICALER
HERZTRANSPLANTATION AM HUND UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER ABSTOSSUNGSDIAGNOSE**

Norbert Mayr

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0051

Aus der Herzchirurgischen Abteilung an der Chirurgischen
Klinik der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med.
W. Klinger)

KOMBINIERTE IMMUNOSUPPRESSIONS- UND ANTIKOAGULANTIEN-
THERAPIE MIT AZATHIOPRIN UND HEPARIN NACH HETEROTOPER CER-
VICALER HERZTRANSPLANTATION AM HUND UNTER BESONDERER BE-
RÜCKSICHTIGUNG DER ABSTOSSUNGSDIAGNOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin ver-
faßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität zu

München

vorgelegt von

Norbert Mayr

aus

Pfronten / Allgäu

1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Sebening

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Klinner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>E I N L E I T U N G</u>	1
I. KLINISCHE HERZTRANSPLANTATION: ERGEBNISSE UND PROBLEMATIK	1
II. BEGRÜNDUNG DER EIGENEN VERSUCHE	4
B. <u>M E T H O D I K</u>	7
I. VERWENDETES TIERMATERIAL UND OPERATIONS- METHODE	7
II. BEHANDLUNG UND AUSWAHL DER VERSUCHSTIERE	12
III. POSTOPERATIVE MESSUNGEN	14
1. Täglich bestimmte Parameter	14
a. EKG	14
b. Blutbild	15
c. Enzymaktivitäten	16
2. Perfusionsdruck- und Koronarfluß- messung im Transplantat	17
IV. PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	18
V. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERSUCHSER- GEBNISSE	18
C. <u>E R G E B N I S S E</u>	20
I. ÜBERLEBENSZEITEN DER TRANSPLANTATE	20
II. EPICARDIALES EKG	20
1. Spannung der R-Zacke	20

	Seite
2. Qualitative EKG-Veränderungen	23
3. Herzfrequenz	25
III. BLUTWERTE	25
1. Hämatokrit und Hämoglobin	29
2. Leukocyten	30
3. Lymphocyten	33
4. Thrombocyten	35
5. Thrombinzeit	36
IV. ENZYMAKTIVITÄTEN	38
1. Creatinphosphokinase (CPK)	38
2. Laktatdehydrogenase (LDH)	40
3. α -Hydroxybutyrat-dehydrogenase (α -HBDH)	42
4. Glutamatoxalacetattransaminase (GOT)	42
5. Glutamatpyruvattransaminase (GPT)	44
6. Fructose-1,6-diphosphataldolase (ALD)	46
7. Malatdehydrogenase (MDH)	49
V. PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	49
1. Makroskopische Untersuchungen	49
2. Histologische Untersuchungen	52
VI. PERFUSIONSDRUCK- UND KORONARFLUSSMESSUNG IM TRANSPLANTAT	53
D. <u>D I S K U S S I O N</u>	59
DISKUSSION DER METHODIK	59
I. TRANSPLANTATIONSTECHNIK	59
II. MESSMETHODEN	69
1. EKG	69
2. Enzymaktivitäten	70
III. AUSWAHL DER VERSUCHSTIERE	72
DISKUSSION DER ERGEBNISSE	75
I. ÜBERLEBENSZEITEN DER TRANSPLANTATE UND KOMBINIERT E IMMUNOSUPPRESSIONS- UND ANTIKOAGULANTIEN-BEHANDLUNG	75

	Seite
II.	RELEVANZ DER BESTIMMTEN PARAMETER FÜR DIE DIAGNOSE DER ABSTOSSUNG
	89
1.	EKG
	89
2.	Blutwerte
	93
a.	Hämoglobin
	93
b.	Leukocyten
	94
c.	Lymphocyten
	96
d.	Thrombocyten
	97
3.	Enzymaktivitäten
	98
V.	PERFUSIONSDRUCK- UND KORONARFLUSSMESSUNG IM TRANSPLANTAT
	106
E.	<u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>
	109
F.	<u>T A B E L L E N</u>
	112 - 126
G.	<u>L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S</u>
	I - XXVIII

E I N L E I T U N G

I. KLINISCHE HERZTRANSPLANTATION: ERGEBNISSE UND PROBLEMATIK

Die Verpflanzung eines menschlichen Herzens wurde erstmals am 3. Dezember 1967 von C.N. BARNARD in Kapstadt durchgeführt (5). Auf Grund der ermutigenden Anfangsergebnisse, die C.N. BARNARD mit seinen beiden Patienten erzielen konnte (6), setzte in den folgenden Jahren eine große Transplantationswelle ein. Nach einer Statistik des Organ Transplant Registry wurden bis einschließlich November 1972 198 Herztransplantationen in aller Welt vorgenommen (2). Von 196 transplantierten Patienten lebten 38 mehr als ein Jahr, davon 23 mehr als 2 Jahre. Die häufigste Todesursache bei 88 Kranken nach Transplantation stellte mit 37 % die Abstoßung der transplantierten Herzen dar; 26 % der Patienten starben an Infektionen, die hauptsächlich durch die mit der immunsuppressiven Behandlung verbundene Abwehrschwäche ausgelöst wurden, während die restlichen Patienten an postoperativ aufgetretenen Komplikationen wie Herz- und Nierenversagen zugrunde gingen (120).

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Transplantationsteams konnten N.E. SHUMWAY und seine Mitarbeiter in Palo Alto/Kalifornien die besten Behandlungserfolge erzielen. Seit Januar 1968 wurden von seiner Gruppe

54 Herztransplantationen durchgeführt. Von 52 Patienten lebten 41 % mehr als ein Jahr und 37 % mehr als 2 Jahre (22). Demgegenüber verstarben 29 zur Herztransplantation vorgesehene Patienten, für die jedoch kein geeignetes Spenderherz gefunden werden konnte, im Mittel nach 21 Tagen ihrer Auswahl zur Transplantation (22).

Diese Ergebnisse beweisen, daß die klinische Herztransplantation trotz der insgesamt gesehen noch ungünstigen Langzeitergebnisse eine therapeutische Möglichkeit zur Behandlung finaler Myokarderkrankungen darstellt. Jedoch darf nicht übersehen werden, daß noch eine Reihe von Problemen bewältigt werden muß, ehe die Herztransplantation als klinische Routinetherapie eingesetzt werden kann.

Die Operationstechnik, die von R.R. LOWER und N.E. SHUMWAY (84) entwickelt und von C.N. BARNARD modifiziert wurde, ist heute weitgehend standardisiert. Bei der Durchführung der Transplantation bestehen neben ethischen und legalen Problemen vor allem logistische Probleme, wie die rechtzeitige Beschaffung eines geeigneten Spenderherzens. Da es einerseits noch nicht möglich ist, bei einem Funktionsverlust des Herzens den Organismus über längere Zeit am Leben zu erhalten, andererseits der Bedarf an Spenderherzen das zur Verfügung stehende Angebot bei weitem überschreitet, ist eine effiziente Konservierung der Spenderherzen über Stunden oder Tage von großer Bedeutung.

Allein dadurch läßt sich eine ausreichende Anzahl von Organen bereitstellen, wobei zusätzlich genügend Zeit für die Durchführung der Histokompatibilitätsteste bleibt und eine dementsprechende Auswahl der Spenderorgane getroffen werden kann. Mittlerweile sind eine ganze Reihe von Gewebstypisierungsverfahren entwickelt worden (108), jedoch erscheinen diese Histokompatibilitätsteste noch nicht umfassend genug, um das gesamte Muster der Gewebsantigene, die für die Auslösung des Immunmechanismus der Transplantatverwerfung verantwortlich sind, zu erfassen. Selbst wenn es in Zukunft gelingen sollte, eine optimale immunologische Verträglichkeit zwischen Spender und Empfänger exakt zu determinieren, so bleibt es unsicher, ob zum rechten Zeitpunkt ein Spenderherz mit einer dem Empfänger ähnlichen oder identischen Antigenstruktur zur Verfügung steht. Demnach bleibt das Nahziel nach wie vor die Verhinderung der Abstoßung der transplantierten Organe. Mit Hilfe von verschiedenen Medikamenten gelingt es heute, die Immunantwort des Transplantat-Empfängers abzuschwächen bzw. zu unterdrücken, jedoch stellt diese Immunsuppressionsbehandlung eine unspezifische Therapie dar. Sie bewirkt eine generelle Unterdrückung der Immunreaktion ohne Berücksichtigung eines spezifischen Antigens. Daraus resultieren massive Nebenwirkungen wie Knochenmarkstoxizität oder anaphylaktische Reaktionen, die den Einsatz der immunsuppressiv wirksamen Medikamente limitieren. Es gilt deshalb, neue bzw. zusätzliche Behandlungsformen zu finden, die gezielt in die immunologischen Mechanismen der Transplantatabstoßung eingreifen.

II. BEGRÜNDUNG DER EIGENEN VERSUCHE

Während der Abstoßungskrise laufen intravasale Gerinnungsprozesse ab, die zu Fibrinabscheidungen und Thrombocytenaggregationen auf der Gefäßintima der Transplantate führen (17, 45, 57, 93, 100). MCKENZIE (93), der Biopsien an 49 menschlichen Nierentransplantaten im Stadium der Abstoßung durchführte, wies mit Hilfe der Immunfluoreszenz bei 27 Transplantaten intravasale Fibrinniederschläge nach, die im Bereich der Glomerula besonders ausgeprägt waren. Ähnliche Befunde erhob K.A. PORTER (98) bei 71 während des postoperativen Verlaufs durchgeführten Biopsien an Nierentransplantaten. Bei 22 % der entnommenen Gewebeproben stellte er intravasale Fibrinablagerungen fest, die während der Abstoßungskrisen gehäuft auftraten. J. MOWBRAY (97) fand einen mit der Abstoßungskrise von Nierentransplantaten koinzidenten Abfall der Thrombocyten im peripheren Blut. Er konnte mit Hilfe radioaktiv markierter Thrombocyten eine vermehrte Ansammlung dieser Blutzellen im Transplantat feststellen, die nach Erhöhung der immunsuppressiven Dosis wieder in die periphere Blutbahn ausgeschwemmt wurden.

Nach den Ergebnissen der Experimente von O.D. RATNOFF (102) und M. SIQUEIRA und Mitarbeitern (124) setzt die Aktivierung des Gerinnungssystems mit der Bildung von Fibrin oder Thrombocytenaggregationen die Anwesenheit von Antigen-Antikörper-Komplexen oder aktiviertem Komplement in den Gefäßwänden der Transplantate voraus. Die Gerinnungsprozesse lassen sich demnach in Vorgänge sekundärer Art bei der Transplantat-Abstoßung einordnen.

Vorläufige Untersuchungen von P. KINCAID-SMITH (58) und D.R. KAHN (53, 54), die Patienten nach Nieren- bzw. Herztransplantation außer mit den üblichen immunsuppressiven Medikamenten auch mit Heparin bzw. Cumarinderivaten behandelten, ergaben, daß abstoßungsbedingte Gefäßveränderungen im Transplantat bei weitem nicht die Ausprägung erfuhren, wie sie bei alleiniger Immunsuppressionsbehandlung anzutreffen waren. P.K. CAVES und Mitarbeiter (22) setzten Cumarinderivate routinemäßig nach klinischer Herztransplantation ein. Seine Statistik über die Todesursachen von 34 transplantierten Patienten zeigt, daß nur zwei an chronischer Abstoßung verstarben.

In unseren Versuchen sollte einmal die Proliferation der immunkompetenten Zellen und damit die Bildung von Antikörpern gegen das Fremdeiweiß des Transplantates weitgehend unterdrückt werden. Dazu verwendeten wir den Purinantagonisten Azathioprin. Zum anderen sollte eine zusätzlich durchgeführte Antikoagulantientherapie mit Heparin sekundäre Abstoßungsmechanismen, wie die Bildung von Gerinnungsprodukten, beeinflussen. Die Effizienz dieser Kombinationstherapie wurde an der Überlebenszeit von allogenen Hundeherztransplantaten beurteilt. Dazu wurde eine unbehandelte Versuchsgruppe, die als Kontrolle diente, einem mit Azathioprin und Heparin behandelten Kollektiv gegenübergestellt. Zugleich sollten folgende Parameter auf ihre Wertigkeit für die frühe Erkennung der Abstoßungskrise geprüft werden:

1. Elektrokardiogramm der Transplantate.

Mit der Registrierung des epicardialen EKG sollte untersucht werden, inwieweit sich Änderungen im EKG-Verlaufsbild mit der Abstoßung der Transplantate korrelieren lassen.

2. Rotes und weißes Blutbild.

Die Bestimmungen sollten neben abstoßungsspezifischen Veränderungen zusätzlichen Aufschluß über die Myelotoxizität des verabreichten Azathioprins geben.

3. Enzymaktivitäten.

Hinweise auf eine beginnende Transplantat-Schädigung durch den Empfänger-Organismus versuchten wir mit der Messung der Aktivitäten vor allem der herzspezifischen Enzyme wie der α -Hydroxybutyratdehydrogenase und der Creatinphosphokinase zu erhalten.

4. Koronarer Blutfluß im Transplantat.

Mit Hilfe dieser Meßgröße sollten mit der Abstoßung einhergehende Veränderungen in der Hämodynamik der Koronarzirkulation der transplantierten Herzen erfaßt werden.

M E T H O D I K

I. VERWENDETES TIERMATERIAL UND OPERATIONSMETHODE

Die Transplantationen wurden an 74 nicht verwandten Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Spendertiere wogen zwischen 4,1 kg und 8,5 kg, die Empfänger zwischen 19,5 kg und 38,5 kg. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir das von F.C. MANN et al. (89) angegebene Modell der heterotopen cervicalen Herztransplantation. Dazu anastomosierten wir den distalen Abschnitt der A. carotis communis bzw. die V. jugularis externa des Empfängers mit der Aorta bzw. der A. pulmonalis des Transplantates (s. Abb. 1). Die Coronargefäße des Transplantates werden dabei rückläufig unter Schließung der Aortenklappen aus dem distalen Carotisstumpf des Empfängers versorgt. Die Versuchsanordnung stellt eine reine Koronarperfusion des Transplantates dar, wobei die linke Kammer keine externe Arbeit leistet, die rechte lediglich das venöse Koronarblut transportiert.

Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Die Hunde wurden durchschnittlich mit 25 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital¹⁾ narkotisiert. Die Spendertiere wurden intubiert, relaxiert und maschinell beatmet. Als Beatmungsgerätedienten Starling-Pumpen,

¹⁾ NEMBUTAL, Fa. Dtsch. ABOTT GmbH

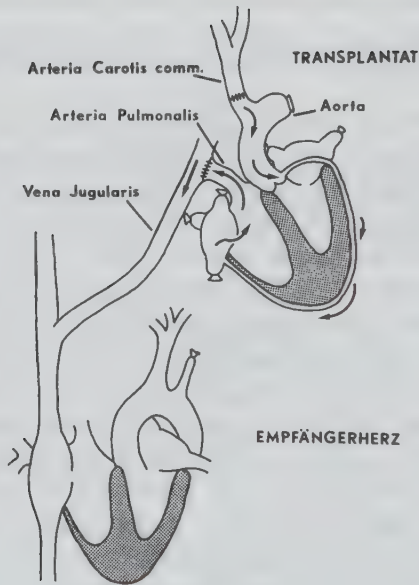


Abbildung 1

Schema des verwendeten Transplantationsmodells.
Die Pfeile kennzeichnen den Weg des Blutes im
transplantierten Herzen (Erklärung im Text).

die Einatemungsluft bestand aus Zimmerluft, die mit 15 % O₂ angereichert war. Die Empfängertiere wurden weder intubiert noch beatmet. Präoperativ wurde bei Spender und Empfänger ein Extremitäten-EKG abgeleitet.

Die Tiere wurden an zwei Tischen synchron für die Transplantation vorbereitet. Beim Empfängertier erfolgte an der linken Halsseite ein 10 - 15 cm langer Bogenschnitt, dessen ungefähre Basis die V. jugularis externa bildete. Anschließend Präparation der V. jugularis externa sowie der A. carotis communis sinistra. Das proximale Ende der A. carotis communis wurde abgebunden, das distale Ende mit einer Gefäßklemme okkludiert und die Arterie durchtrennt. Unmittelbar vor der Transplantation wurden im Abstand von 6 - 8 cm an der V. jugularis externa zwei Tourniquets festgezogen.

Zur Entnahme des Spenderherzens wurde eine linksseitige Thorakotomie im Bett der 5. Rippe durchgeführt. Nach Resektion des Pericards Isolierung der A. pulmonalis sinistra sowie der linken Lungenvenen und anschließende Pneumektomie links. Stumpfe Trennung des linken Vorhofs von peribronchialen Bindegewebe. Umschlingung der V. cava superior proximal der V. azygos sowie der V. cava inferior. Freilegung des Arcus aortae. wobei auf eine möglichst weit distal reichende Präparation der A. subclavia sinistra und des Truncus brachiocephalicus geachtet wurde. Anschließend Umschlingung dieser Gefäße sowie des rechten Astes der A.

pulmonalis. Letztlich präparative Trennung der Aorta ascendens vom Truncus der A. pulmonalis. Vor Entnahme des Herzens wurde das Spendertier mit 3 mg/kg Körpergewicht Heparin heparinisiert. Bei der Excision selbst wurden zuerst die beiden Hohlvenen ligiert, das Herz vorsichtig luxiert, die Aorta descendens, die A. subclavia und der Truncus brachiocephalicus sowie die A. pulmonalis dextra und die V. pulmonales dextrae offen durchtrennt. Die durchschnittliche Dauer der Excision betrug weniger als eine Minute. Das isolierte Herz wurde in physiologischer Kochsalzlösung bei 4°C abgekühlt, wobei das noch schlagende Herz durch seine Aktion die Koronargefäße mit dieser Lösung durchspülte, so daß sie weitgehend von Blut gereinigt wurden. Insgesamt blieb das Herz mindestens 10 Minuten im Kühlbad. Während dieser Zeit wurden die restlichen Lungenvenen ligiert, die beiden zur Anastomose vorgesehenen Stümpfe vollständig präpariert und auf die richtige Länge zugeschnitten und über ein eröffnetes Herzhorn ein Defekt in das Vorhofseptum geschnitten. Zur Transplantation wurde die V. jugularis externa zwischen den zwei angelegten Tourniquets längs incidiert. Die Länge der Incision richtete sich nach dem jeweiligen Lumen der A. pulmonalis des Transplantates. Nach dem Anlegen von zwei gegenüber liegenden U-förmigen Haltenähten wurde der Truncus der A. pulmonalis durch eine fortlaufende überwendliche Naht mit 5,0 Mersilen¹⁾ mit der V. jugularis externa End-zu-Seit verbunden. Um einen einwandfreien venösen Abfluß zu

¹⁾ Fa. ETHICON GmbH, Hamburg-Glashütte

gewährleisten, wurde bei dieser Anastomose besonders darauf geachtet, ein eventuelles Torquieren der Vene zu verhindern. Bei der arteriellen Anastomose wurde entweder die Aorta des Transplantates selbst oder eines der beiden Kopfgefäße - je nach dem Kaliber der Empfängerarterie - End-zu-End mit dem distalen Abschnitt der A. carotis communis durch 6,0 Mersilen¹⁾-Einzelnähte vereinigt. Während der Gefäßanastomosen wurde das Transplantat laufend weiter gekühlt. Bei Freigabe der Zirkulation wurde zuerst die venöse Anastomose geöffnet, so daß das Blut durch den geschaffenen Vorhofseptumdefekt alle Herzkammern durchströmte. Danach wurde die arterielle Anastomose geöffnet und der Aortenstumpf, um einer Luftembolie vorzubeugen, über die beiden nicht zur Anastomose vorgesehenen Stümpfe entlüftet. Um eine Überdehnung des Herzens während der Wiedererwärmung zu vermeiden, wurde das Transplantat in gewissen Abständen vorsichtig komprimiert. In fast allen Fällen mußten die nach wenigen Minuten initial flimmernden Herzen defibrilliert werden; spontane Kontraktionen setzten nur selten ein. Bei schwachen Kontraktionen des Herzens wurden 3 - 4 ml 10 %-iges Calcium-Gluconat²⁾ und 2 - 5 ml Kaliumaspartat³⁾ in eine Vene des Empfängers injiziert. Nachdem sich regelmäßige

1) Fa. ETHICON GmbH, Hamburg-Glashütte

2) Fa. SANDOZ AG, Nürnberg

3) INZOLEN, Fa. KÖHLER, Alsbach

und kräftige Kontraktionen des Transplantates eingestellt hatten, wurde das Herz in die seitlich und medial erweiterte Halstasche gesenkt und diese zweischichtig verschlossen. Dabei wurde darauf geachtet, daß zu- und abführende Gefäße nicht geknickt wurden. Um eine Tamponade des Herzens durch akut auftretende Blutungen oder seröse Flüssigkeitsansammlungen zu vermeiden, wurde eine Redondrainage angelegt, die am 1. postoperativen Tag wieder entfernt wurde. Außerdem banden wir Hunden mit der geeigneten Größe eine Lederhalsmanschette um, die an der Implantationsstelle eine Ausbuchtung zeigt und das Herz gegen grobe mechanische Schädigungen von außen schützen sollte. Intra- und postoperativ wurden Standard-Infusionslösungen verabreicht (5 % Laevulose-bzw. 5 % Glucoselösung). Zusätzlich wurden sämtliche Tiere mit 800 mg Penicillin¹⁾/die für die Dauer des Versuchs antibiotisch behandelt.

II. BEHANDLUNG UND AUSWAHL DER VERSUCHSTIERE

Insgesamt wurden auf oben beschriebene Weise 37 Transplantationen durchgeführt. Diese Zahl gliedert sich in zwei Gruppen auf:

Gruppe A: 17 Hunde, die keine immunsuppressive Behandlung erhielten und als Kontrolltiere dienten.

¹⁾ AMPICLOX, BEECHAM-Pharma GmbH, Mainz

Gruppe B: 20 Hunde, die mit AZATHIOPRIN¹⁾ und einem Heparin-Depotpräparat²⁾ behandelt wurden. Das AZATHIOPRIN wurde in einer täglichen Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht parenteral in eine Extremitätenvene verabreicht. Dazu wurden ab dem 2. postoperativen Tag täglich 500 USP-Einheiten/kg Körpergewicht LIQUEMIN-DEPOT subcutan injiziert. Um lokale Blutungen zu vermeiden, wurden dafür besonders dünne Kanülen verwendet.

Bei der Auswahl der Spender- und Empfängertiere wurden weder Blutgruppen bestimmt noch Gewebsverträglichkeitsteste durchgeführt. Auf Grund von Zwischenfällen, die im postoperativen Verlauf aufgetreten waren, mußten 17 Versuchstiere unberücksichtigt bleiben, so daß 20 transplantierte Hunde in die Auswertung unserer Untersuchungen aufgenommen werden konnten. Die Zahl der unberücksichtigten Versuchstiere gliedert sich im einzelnen wie folgt auf:

2 Hunde gingen nach der Operation bei gut funktionierendem Transplantat an Pneumonien zugrunde;
bei 4 Hunden entwickelten sich im Bereich der Operationswunde massive Infektionen; in einem Fall mußte das Transplantat wegen völliger Wunddehiszenz und Extremisierung des Herzens schlagend excidiert werden;

¹⁾IMURAN, Dtsch. WELLCOME GmbH, Großburgwedel

²⁾LIQUEMIN-DEPOT, HOFFMANN LA ROCHE, Grenzach

2 Hunde starben am 1. postoperativen Tag. Die Todesursache konnte trotz Autopsie nicht geklärt werden; bei 3 Versuchstieren führten akut auftretende, diffuse Blutungen in die subcutane Halstasche des Empfängers zu einem Versagen des Transplantates infolge Tamponade; in einem Fall trat eine nicht beherrschbare Blutung aus der venösen Anastomose auf. Diese Zwischenfälle ereigneten sich alle erst nach Einsetzen der Heparintherapie.

Bei 3 Hunden war eine mechanische Schädigung des Transplantats von aussen festzustellen. Diese Hunde kratzten an der Halstasche oder drückten das Transplantat ab;

bei einem Hund war die venöse Anastomose am 5. postoperativen Tag durch einen Thrombus völlig verschlossen.

III. POSTOPERATIVE MESSUNGEN

1. Täglich bestimmte Parameter

a. EKG

Um ein vom Empfängerherzen unbeeinflusstes EKG des Transplantates zu erhalten, hähten wir ELEMA-Schrittmacherelektroden¹⁾ auf die Spitze des

¹⁾ Epicard-Elektrode E 567, Fa. ELEMA-SCHÖNANDER, Stockholm.

linken Ventrikels und an die septumnahe Basis des rechten Ventrikels. Die Kabel der Elektroden wurden in einem subcutanen Tunnel nach dorsal gezogen und dort nach außen geleitet. Um bei den einzelnen Transplantaten vergleichbare EKG-Verlaufsformen zu erhalten, wurde auf die standardisierte Position der Elektrodenfixierung geachtet. Das EKG wurde unmittelbar postoperativ und im 24-Stunden-Rhythmus mit einem SIEMENS Cardiomat T abgeleitet und nach Veränderungen, insbesondere nach Höhe der R-Zacke und Frequenz ausgewertet.

b. Blutbild

Das verwendete Blut wurde vor Gabe von Infusionen und Medikamenten aus einer Extremitätenvene abgenommen. Die Untersuchungen schlossen ein:

1. - Bestimmung des Hämatokrits und des Hämoglobins, Leukocyten- und Thrombocytenzählung, Differenzierung des weißen Blutbildes.
2. - Thrombinzeit-Bestimmung¹⁾: Der verwendete Thrombinzeitwert setzte sich aus dem gemittelten Wert von drei Einzelmessungen zusammen.

¹⁾ Testthrombin; Fa. BEHRING, Marburg/Lahn

c. Enzymaktivitäten

Venöses Extremitätenblut wurde vor der Operation (= Kontrollwert), unmittelbar postoperativ sowie alle 24 Stunden bis zum Tag der Abstoßung mittels einer V₂A-Kanüle gewonnen und in einem trocken heparinisierten Glas aufgefangen. Bis zu den Enzymaktivitätsbestimmungen wurde das durch Zentrifugieren erhaltene Blutplasma 2 - 3 Tage bei -20°C eingefroren.

Im einzelnen bestimmten wir entsprechend den in den Biochemica-Testanleitungen der Fa. BOEHRINGER/Mannheim angegebenen Testverfahren die Aktivitäten folgender Enzyme:

1. - Creatinphosphokinase (CPK) nach dem Verfahren von L.M. TANZER und C. GILVARG (135);
2. - Laktatdehydrogenase (LDH) nach dem Verfahren von F. WROBLEWSKI und J.S. LA DUE (147);
3. - α -Hydroxybutyratdehydrogenase (α -HBDH) nach dem Verfahren von S.B. ROSALKI und H.J. WILKINSON (111);
4. - Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) nach dem Verfahren von A. KARMEN (56);
5. - Glutamatpyruvattransaminase (GPT) nach dem Verfahren von F. WROBLEWSKI und J.S. LA DUE (148);
6. - Fructose-1,6-diphosphataldolase (ALD) nach dem Verfahren von G. BEISENHERZ (10);
7. - Malatdehydrogenase (MDH) nach dem Verfahren von R. ORDELL, modifiziert von H.U. BERGMAYER (11).

2. Perfusionsdruck- und Koronarflußmessung im Transplantat

Zur Beurteilung der hämodynamischen Situation im Transplantat wurde bei zwei Versuchstieren der Gruppe A intraoperativ und am 3. bzw. 2. Tag vor Abstoßung bei wiedereröffneter Halstasche an die zur Anastomose verwendete Empfänger-carotis ein extravasaler elektromagnetischer Strömungsmesser¹⁾ angelegt. Außerdem banden wir je einen PVC-Katheter in die A. subclavia und in den rechten Vorhof ein. Über Statham-Transducer²⁾ und SIEMENS-Elektromanometer³⁾ wurde der Perfusionsdruck im Transplantat sowie der Druck im rechten Vorhof registriert. Synchron wurde zusätzlich das EKG des Transplantates (epicardiale Ableitung) und das des Empfängerherzens (Extremitäten-Ableitung) auf einen HELIGE-Multiscriptor⁴⁾ übertragen.

Um die Suffizienz der Aortenklappen nachzuweisen, plazierten wir in den linken Ventrikel des Transplantates temperaturempfindliche Meßfühler⁵⁾ und injizierten 2 - 4 ml 4°C kalte NaCl-Lösung über eines der beiden Kopfgefäße in die Aorta des Transplantates.

1) CAROLINA MEDICAL ELECTRONICS Inc., Typ 322, Winston-Salem, North Carolina, USA

2) P 23 D b Hato Rey. Puerto Rico

3) E 2044

4) Registrierteil 19 (6-Kanal-Recorder), Fa. HELIGE, Freiburg/Breisgau

5) Miniatur NTC-Widerstände, Typ Valvo-Zwerg B 832
oo2/a/1 K

IV. PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Wenn keine Kontraktionen mehr tastbar waren und das Transplantat im EKG eine isoelektrische Linie zeigte, wurde das Herz excidiert, gewogen und makroskopisch untersucht. Zur Histologie wurden 15 Transplantate in 10 % Formalin, die übrigen je in Acrylat und Susa fixiert und lichtmikroskopisch in Hämatoxylin-Eosin-, PAS-, Ladewig-, Elastika- und van-Gieson-Färbungen untersucht¹⁾.

V. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die Mittelwerte wurden durch Summierung aller Einzelwerte und Division dieser Summe durch die Anzahl der Einzelwertbestimmungen berechnet:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4}{n}$$

Die quadratische Streuung dieser Mittelwerte stellte sich dar als:

¹⁾ Die histologischen Untersuchungen führte Herr Dr. K. PIELSTICKER, Pathologisches Institut der Universität München, durch.

$$s^2 = \frac{1}{n - 1} \sum_{i=1}^n x_i - \frac{n}{n - 1} \bar{x}^2 .$$

Der mittlere Fehler vom Mittelwert oder die Standardabweichung war dann gegeben durch die Formel:

$$s \bar{x} = \sqrt{\frac{s^2}{n}} .$$

Der t-Test nach FISCHER für die Normalverteilung (sog. Student-Verteilung) wurde verwendet, wenn zwei empirische Mittelwerte verglichen werden sollten, z.B. $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$.

$$p \hat{=} t = \frac{x_1 + x_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

p¹⁾ wurde aus einer Tabelle der t-Verteilung abgelesen. Wenn $p < 0,05$ war, wurde der Unterschied als signifikant bezeichnet.

¹⁾Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Aufl., S. 32 - 57

ERGEBNISSE

I. ÜBERLEBENSZEITEN DER TRANSPLANTATE

Die mittlere Überlebenszeit, definiert als Zeit zwischen Transplantation und Verlust der elektrischen Aktivität des Transplantates, betrug bei den unbehandelten Kontrolltieren der Gruppe A $6,8 \pm 0,8$ Tage ($n = 10$). Mit einer mittleren Funktionsdauer von $9,2 \pm 1,4$ Tagen ($n = 10$) war die Überlebenszeit der immunsuppressiv und mit Antikoagulantien behandelten Transplantate der Gruppe B statistisch nicht signifikant verlängert ($p > 0,05$) (s. Abb. 2). Die Überlebenszeiten der einzelnen Transplantate der unbehandelten und der behandelten Gruppe sind in Tab. 1 aufgeführt.

II. EPICARDIALES EKG

1. Spannung der R-Zacke

Die Spannungen der R-Zacken wurden innerhalb der Gruppen A und B gemittelt und in der Abb. 3 sowie in der Tab. 2 aufgetragen. Um operationsbedingte Spannungsänderungen von den abstoßungsbedingten unterscheiden zu können, wurden dabei die Werte an den ersten drei postoperativen Tagen sowie an den letzten fünf Tagen berücksichtigt. Die Spannung der R-Zacke zeigte in der unbehandelten Gruppe A eine progressive Abnahme der Voltage bis zum Tag der Abstoßung.

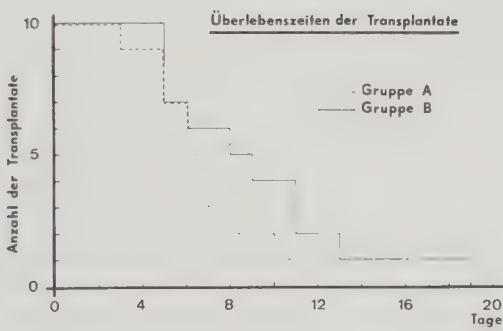


Abbildung 2

Überlebenszeiten der einzelnen Transplantate der Kontrollgruppe A und der behandelten Gruppe B.

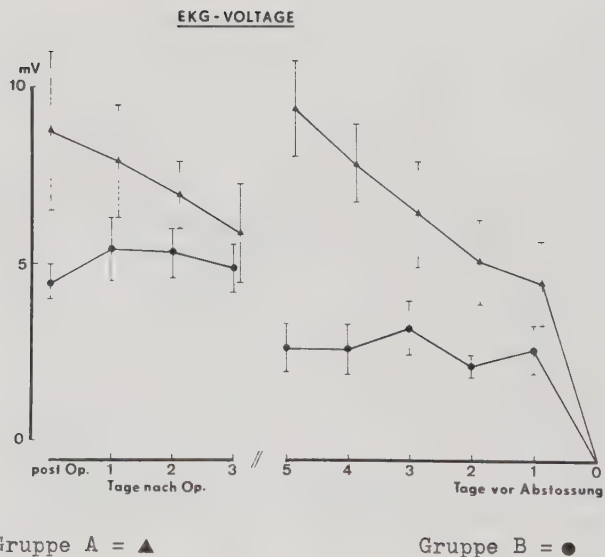


Abbildung 3

Spannung der R-Zacken (= Voltage) im epicardialen EKG der Kontrollgruppe A und der behandelten Gruppe B (Mittelwerte und Standardabweichungen)

Bei einem mittleren postoperativen Ausgangswert von $8,76 \pm 2,25$ mV war die Spannung bereits am 3. postoperativen Tag um 33 % abgefallen. Im Gegensatz dazu trat bei der Gruppe B im gleichen Zeitraum eine leichte Erhöhung der Spannung der R-Zacke ein, wobei gleichzeitig die Absolutwerte unter denen der Gruppe A blieben. Die Ausgangswerte bewegten sich in der Gruppe B in sieben Fällen zwischen 4 und 6 mV, in drei Fällen zwischen 2 und 2,3 mV, wobei 2 dieser Niedervoltagewerte am 1. postoperativen Tag wieder 4 und 6 mV erreichten. In den letzten 5 Tagen vor Funktionsverlust fällt bei Gruppe A die Spannung von $9,29 \pm 1,35$ mV nahezu linear zur Nulllinie ab, während bei der Gruppe B die Höhe der R-Zacke keinen progressiven Abfall zeigt, sondern sich konstant auf einem Niveau zwischen 3,25 und 2,14 mV hält, um dann steil zur isoelektrischen Linie abzusinken (Abb. 3).

2. Qualitative EKG-Veränderungen

Die qualitativen EKG-Veränderungen sowie die Herzfrequenz der Transplantate ließen hinsichtlich ihrer Erscheinungsform und Häufigkeit keine eindeutige Korrelation zwischen der unbehandelten und der behandelten Gruppe erkennen, so daß sie im folgenden gemeinsam abgehandelt werden sollen. Bei allen Tieren waren die T-Welle und ST-Strecke den stärksten Veränderungen unterworfen. Unmittelbar postoperativ wurde häufig eine positiv überhöhte T-Welle gefunden, die sich meist innerhalb von 24 Stunden zurückbildete. ST-Hebungen waren

zu diesem Zeitpunkt zweimal häufiger als ST-Senkungen; diese Veränderungen bildeten sich aber bis spätestens zum 2. postoperativen Tag zurück oder gingen in ST-Senkungen über, so daß am 3. postoperativen Tag die ST-Senkungen überwogen. In 2 Fällen persistierten die postoperativ aufgetretenen ST-Senkungen bis zum Tag der Abstoßung. 18 Fällen gemeinsam ist eine Umkehr der T-Welle in den negativen Bereich. Dieses Ereignis trat meist zwischen dem 1. und 5. postoperativen Tag auf. Nur in drei Fällen fiel eine zweite Umkehr der T-Welle auf den 5. bzw. 2. Tag vor Abstoßung. Am 5. Tag vor Abstoßung sind die ST-Senkungen viermal häufiger als ST-Hebungen. Dieses Übergewicht setzt sich bis zum 3. Tag vor Abstoßung fort; am 2. und 1. Tag vor Funktionsverlust halten sich normale ST-Strecken, wie ST-Hebungen und ST-Senkungen, die Waage. In der letzten Überlebensphase der Transplantate weisen in 6 Fällen zunehmend überhöhte negative T-Wellen, zweimal verbunden mit einer Senkung der ST-Strecke, auf eine progressive Schädigung des Myokards hin, während das EKG der übrigen Fälle im Verlauf der letzten Phase der Abstoßung in gleicher Häufigkeit normale bis geringfügig erhöhte positive und negative T-Wellen aufweist. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes als Zeichen einer beginnenden Störung der intraventriculären Erregungsausbreitung konnte bei 6 transplantierten Herzen der Gruppe A und 4 Herzen der Gruppe B - beginnend vom 7. bzw. 5. Tag vor Abstoßung - festgestellt werden. Der meist nach Freigabe der Zirkulation einsetzende Sinusrhythmus dauerte in 12 Fällen bis zum Tag der Abstoßung fort, in 5 Fällen wurde er 24 bzw. 48 Stunden vor Funktionsverlust von einer Bradykardie abgelöst.

3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz bewegte sich unmittelbar postoperativ zwischen 180 und 60 Schlägen/min. Die Werte am 1. postoperativen Tag zeigten eine leichte Zunahme der Schlagfrequenz. Im weiteren Verlauf blieb die Frequenz, abgesehen von täglichen Schwankungen im Bereich von 2 - 24 Schlägen/min, konstant, bei 12 Hunden bis zum Tag der Abstoßung. Bei 5 Versuchstieren bildete sich vom 2. Tag vor Abstoßung an eine Bradykardie aus, wobei die Herzfrequenz im Mittel bei 52/min lag. Bei 3 Hunden war der beginnende Funktionsverlust des Transplantats am 3. bzw. 2. Tag vor Abstoßung durch eine Erhöhung der Schlagzahl um 17 - 50 % gekennzeichnet, die bei einem Tier in ein finales Flimmern überging (Abb. 4). Eine Korrelation zwischen progressiver Abnahme der R-Zacke und Ausbildung einer Bradykardie bzw. Tachykardie ließ sich nicht herstellen, da letztere ausschließlich finale Ereignisse darstellten.

IV. BLUTWERTE

Im einzelnen bestimmten wir Thrombocyten- und Leukocytenzahlen, Differentialblutbild, Hämoglobin und Hämatokrit. Die erhaltenen Tageswerte wurden innerhalb der Gruppen A und B gemittelt und vom Zeitpunkt der Transplantation an bis zum Funktionsverlust der einzelnen Herzen verfolgt. Thrombocyten, Leukocyten und Differentialblutbild der beiden Gruppen sind in Tab. 4 - 8, das Hämoglobin in Tab. 3 und Abb. 6 dargestellt. Um Aufschluß über das Verhalten der Leukocyten und Thrombocyten in

EKG eines unbehandelten Transplantats

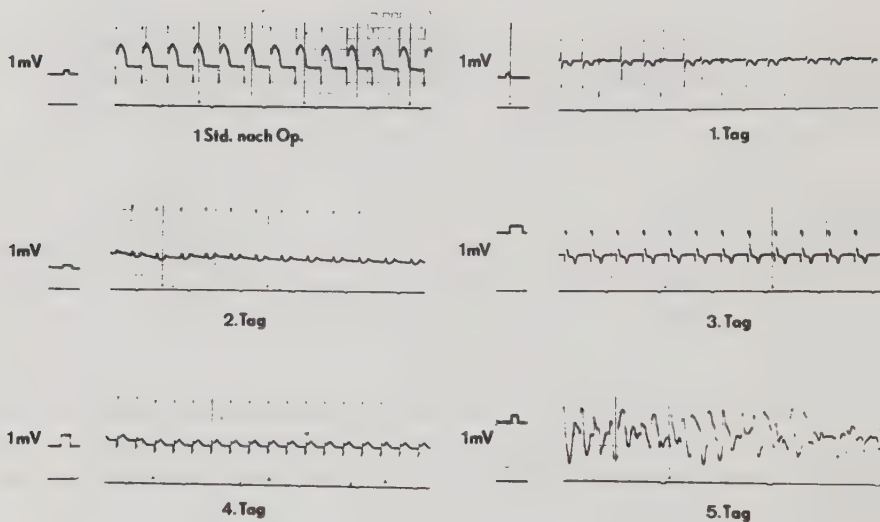


Abbildung 4

Epicardiales EKG eines unbehandelten Transplantates im postoperativen Verlauf. Ein deutlicher Abfall der Spannung der R-Zacken von 12,4 mV auf 3,1 mV ist zwischen dem 2. und 3. postoperativen Tag zu erkennen. Die Herzfrequenz bewegt sich bis zum 3. postoperativen Tag zwischen 120 und 156 Schlägen/min, um am folgenden Tag auf 180/min anzusteigen und schließlich in finales Flimmern überzugehen. Rhythmusstörungen mit Umkehr der R-Zacke treten am 1. postoperativen Tag auf, die unmittelbar nach der Transplantation erkennbare ST-Hebung hat sich zu diesem Zeitpunkt bereits wieder normalisiert.

E K G eines mit Azathioprin und Heparin behandelten Transplantates

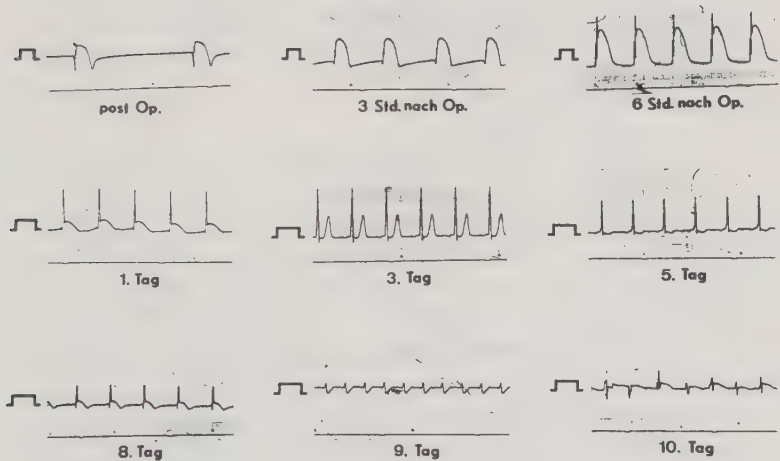
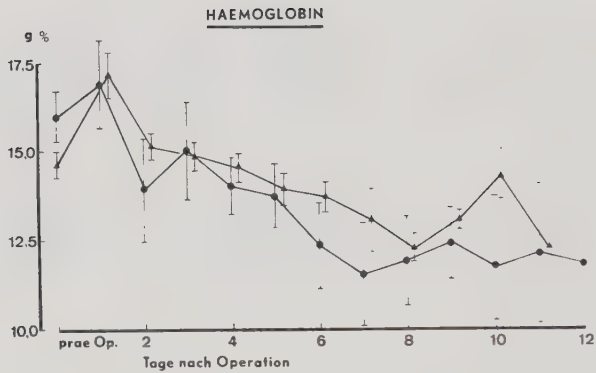


Abbildung 5

Der Verlauf eines epicardialen EKGs eines behandelten Transplantates läßt eine progressive Abnahme der Spannung bis zum Tag des Funktionsverlustes erkennen. Die unmittelbar postoperativ auftretende ausgeprägte ST-Hebung hat sich bis zum 3. Tag nach Transplantation zurückgebildet und erscheint am 8. Tag wieder. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes mit einer ST-Senkung tritt am 9. Tag auf, während am 10. Tag unterschiedliche EKG-Formen mit wechselnder Voltage zu erkennen sind. Am 11. Tag wurde das Herz abgestoßen ($\sqrts = 1 \text{ mV}$).



Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

Abbildung 6

Hämoglobinkonzentrationen der Kontrollgruppe A und der behandelten Gruppe B im postoperativen Verlauf.

der Abstoßungskrise der Transplantate zu erhalten, wurden zusätzlich Mittelwerte und Standardabweichungen in den ersten drei postoperativen Tagen und an den 5 letzten Tagen vor Abstoßung ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4, 5, 8 und in den Abb. 7 - 9 aufgezeichnet.

1. Hämatokrit und Hämoglobin

Präoperativ bewegten sich die Hämoglobin-Konzentrationen (Hb) bei 20 Hunden zwischen 12,6 und 18,0 g% ($\bar{m} = 15,8 \pm 2,11$), die Hämatokritwerte (Hk) zwischen 31 % und 58 % ($\bar{m} = 43,5 \pm 8,27$). Bei den Versuchstieren beider Gruppen trat am 1. postoperativen Tag eine Erhöhung des Hb auf 111,0 % bzw. 111,7 % des Ausgangswertes ein, die von einer ähnlichen Erhöhung des Hk begleitet wurde. Im anschließenden postoperativen Zeitraum nehmen die Hb-Konzentrationen der Gruppen A und B leicht ab, ohne ausgesprochen anämische Werte zu erreichen. Die Verlaufskurve der Kontrollhunde aus der Gruppe A zeigt mit einem Hb-Gehalt von 12,2 g% am 8. postoperativen Tag ihren niedrigsten Wert, die Kurve der immunbehandelten Tiere liegt insgesamt leicht unter dem Niveau der Kurve der Gruppe A und weist vom 5. postoperativen Tag an ein deutliches Absinken des Hb auf, wobei die Hb-Konzentrationen am 7. und 8. postoperativen Tag mit Werten von 11,58 und 11,97 g% signifikant ($p < 0,05$) unter dem präoperativen Ausgangswert liegen. Bei Betrachtung der Hb-Werte der einzelnen Hunde aus Gruppe B ergibt sich nur bei 2 Tieren ein deutlicher Abfall des Hb wie auch des Hk. Dieser war bei einem Hund

besonders deutlich ausgeprägt: ausgehend von einem präoperativen Wert von 14,8 g% war die Hb-Menge am 3. postoperativen Tag bereits auf 8,0 g% gesunken und erreichte 3 Tage später einen Wert von 6,0 g%, der sich - abgesehen von einer minimalen Schwankung - bis zum Tag der Abstoßung verfolgen ließ. Entsprechend sank auch der Hk von 46 % auf im Mittel 19 %. Bei diesem Versuchstier konnte weder bei der Untersuchung der Halstasche noch autoptisch eine Blutung nachgewiesen werden.

2. Leukocyten

Die Leukocytenmittelwerte ergaben präoperativ $10\,444 \pm 983$ Zellen in Gruppe A und $10\,660 \pm 400$ Zellen in Gruppe B. Am 1. und 2. postoperativen Tag ist in beiden Gruppen ein starker Anstieg der Zellzahlen auf 213 % bzw. 195 % des Ausgangswertes zu verzeichnen (Tab. 4, Abb. 7). Im gesamten anschließenden postoperativen Zeitraum bleiben die Leukocytenwerte der Gruppen A und B meist über den präoperativen Ausgangswerten. Eine Ausnahme stellen die zwei längsten Überleber aus Gruppe B dar, deren Leukocytenzahlen am 9. bzw. 11. postoperativen Tag auf Werte von 6 600 bzw. 7 000 Zellen gesunken waren. In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung liegen in der Gruppe A ausgeprägte Leukocytosen zwischen 20 000 $\pm 1\,000$ Zellen am 5. Tag vor Abstoßung und $17\,578 \pm 1\,393$ Zellen am Tag der Abstoßung vor. Die mittleren Leukocytenwerte der immunbehandelten Gruppe liegen am 5. bis 3. Tag vor Funktionsverlust mit Zellzahlen zwischen

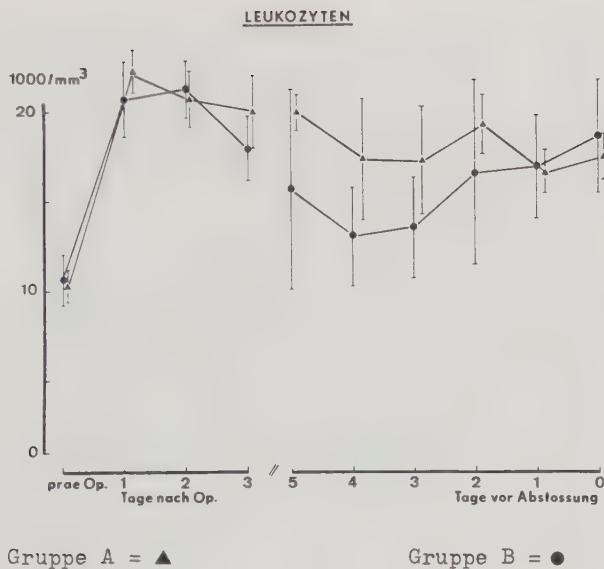


Abbildung 7

Leukocyten der Kontrollgruppe A und der immunbe-
handelten Gruppe B (Mittelwerte und Standardab-
weichungen)

15 720 $\pm$ 5 650 und 13 116 $\pm$ 2 870 unter denen aus der Kontrollgruppe A, steigen jedoch bis zum Tag der Abstoßung deutlich, aber nicht signifikant auf einen Endwert von 18 655 $\pm$ 3 051 Zellen an, was einer Erhöhung auf 175 % des präoperativen Kontrollwertes entspricht (Tab. 4, Abb. 7).

Die stabkernigen Granulocyten nehmen am 1. postoperativen Tag in Gruppe A und B auf 332 % bzw. 330 % des Ausgangswertes zu (Tab. 6, 7). Während die ausgeprägte Linksverschiebung in der Kontrollgruppe ausgedrückt durch Zellzahlen zwischen 1 430 und 2 502 $\pm$ 634 bis zum Funktionsverlust der Transplantate bestehen bleibt, läßt sich in der immunbehandelten Gruppe eine progrediente Abnahme der stabkernigen Granulocyten von 1 564 $\pm$ 1 114 Zellen bis zu 658 $\pm$ 290 Zellen am 10. postoperativen Tag feststellen; von diesem Zeitpunkt an liegen die Zellzahlen mit einer Ausnahme im Mittel bei 21,8 % des Kontrollwertes. Die segmentkernigen Granulocyten zeigen meist ein ähnliches Verhalten wie die Gesamtleukocytenwerte (Tab. 6, 7).

Die eosinophilen Granulocyten weisen in Gruppe A und B präoperative Zellzahlen von 565 $\pm$ 148 bzw. 497 $\pm$ 675 auf. Während sie in Gruppe A über den gesamten präoperativen Zeitraum kaum Schwankungen unterworfen sind, sind sie in Gruppe B am 8. postoperativen Tag auf 50 % des Ausgangswertes abgesunken und zeigen bis

zum Funktionsverlust der einzelnen Transplantate mehr oder weniger starke Eosinopenien auf.

Die Monocyten stiegen ausgehend von präoperativen Kontrollwerten von 586 ± 164 Zellen in Gruppe A und 548 ± 448 Zellen in Gruppe B am 1. postoperativen Tag auf 265 % bzw. 202 % des Ausgangswertes an. Im weiteren postoperativen Verlauf erreichten die Monocytenzahlen in keiner der beiden Gruppen wieder Normalwerte, sondern bewegten sich meist in einem Bereich, der um das 2 - bis 3 - fache darüber liegt. Lediglich die Monocyten des längsten Überlebers in Gruppe B unterschreiten am 13. bis 18. Tag vor Funktionsverlust mit Zellzahlen zwischen 71 und 210 deutlich den präoperativen Ausgangswert (Tab. 6, 7).

3. Lymphocyten

Die Bestimmung der Lymphocyten ergab bei 20 Hunden einen präoperativen Kontrollwert von $2\ 332 \pm 453$ Zellen pro ccm Blut. Die Gruppe der unbehandelten Versuchstiere läßt im frühen postoperativen Zeitraum nach einem initialen Abfall ein progredientes Ansteigen der Lymphocytenzahlen bis auf 151 % des präoperativen Wertes am 4. postoperativen Tag erkennen. Die Lymphocyten der immunbehandelten Gruppe zeigen ein ähnliches Verhalten, erreichen jedoch bereits am 2. postoperativen Tag einen Gipfelwert von $4\ 035 \pm 929$ Zellen (Tab. 5, Abb. 8).

LYMPHOZYTEN

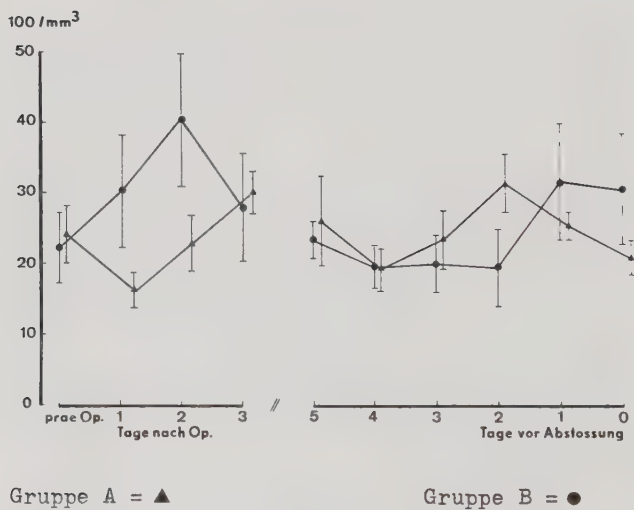


Abbildung 8

Lymphocyten der Kontrollgruppe A und der immun-behandelten Gruppe B (Mittelwerte und Standardabweichungen)

In beiden Gruppen sind die Lymphocytenzahlen am 5. bzw. 6. postoperativen Tag auf den Normalwert abgefallen. Die Lymphocytenzahlen der Gruppe A ändern sich im anschließenden postoperativen Zeitraum nur wenig und liegen mit Werten zwischen $1\ 732 \pm 424$ und $2\ 568 \pm 357$ Zellen meist im Streubereich des Normalwertes. In der immunbehandelten Gruppe bewegen sich die Lymphocyten im selben Zeitraum zwischen 66 % und 85 % des Ausgangswertes, wobei am 11. und 13. Tag Lymphopenien mit $1\ 178 \pm 574$ bzw. $1\ 282 \pm 1\ 240$ Zellen auftreten. Der längste Überleber der Gruppe B zeigt zusätzlich am 18. Tag nach der Transplantation ein Absinken der Lymphocyten auf 45 % des Ausgangswertes. An den letzten 5 Tagen vor Abstoßung läßt sich in Gruppe A ein signifikanter Anstieg der Lymphocyten ($p < 0,05$) um 33 % des Ausgangswertes am 2. Tag vor Abstoßung feststellen, der sich am folgenden Tag normalisiert hat. In ähnlicher Weise ist auch in Gruppe B ein Anstieg der Lymphocyten auf 140 % des Ausgangswertes am letzten Tag vor Abstoßung vorhanden, der allerdings keine Signifikanz aufweist ($p > 0,05$).

4. Thrombocyten

Der präoperative Kontrollwert der Thrombocyten betrug in der Gruppe A $204\ 167 \pm 34\ 749$ Zellen. Abgesehen von einem geringgradigen Anstieg auf 108 % des Ausgangswertes am 1. postoperativen Tag nehmen die Thrombocyten im weiteren postoperativen Verlauf leicht ab (Tab. 8). Bei Errechnen der Thrombocytenzahlen an

den letzten 6 Tagen vor Abstoßung ergibt sich am 5. Tag vor Funktionsverlust ein signifikanter Abfall ($p < 0,05$) auf 67 % des präoperativen Kontrollwertes. Am folgenden Tag hat sich dieser Abfall wieder normalisiert, die Thrombocyten liegen dann bis zur Abstoßung der Transplantate im Streubereich des Normalwertes (Abb. 9, Tab. 8).

5. Thrombinzeit

Die Thrombinzeitwerte bewegten sich präoperativ und an den ersten beiden Tagen nach Operation zwischen 13,2 sec und 30,0 sec bei einem mittleren Ausgangswert von $20,94 \pm 5,23$ sec (Tab. 9). Nach Einsetzen der Heparintherapie zeigten die Thrombinzeitwerte ein inkonstantes Verhalten: Während am 3. postoperativen Tag eine Erhöhung der mittleren Thrombinzeit auf 176 % des Kontrollwertes zu verzeichnen ist, sinken die Thrombinzeitwerte am folgenden Tag auf im Mittel $33,3 \pm 9,18$ sec ab und bewegen sich im weiteren postoperativen Verlauf zwischen $22,03 \pm 5,72$ sec und $35,78 \pm 18,72$ sec. Bei Betrachtung der Thrombinzeitwerte der einzelnen Versuchstiere läßt sich über die Dauer der Behandlung keine konstante Verlängerung der Thrombinzeit nachweisen, die Werte liegen teils im Normbereich, teils sind Verlängerungen auf über das 3-fache des Ausgangswertes festzustellen (Tab. 9). Auf Grund dieses Befundes ergibt sich keine Beziehung zwischen einem konstant veränderten Gerinnungsstatus und der Funktionsdauer der Transplantate.

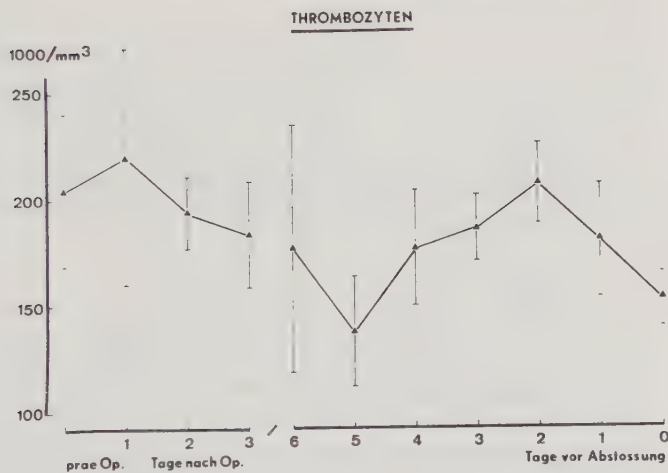


Abbildung 9

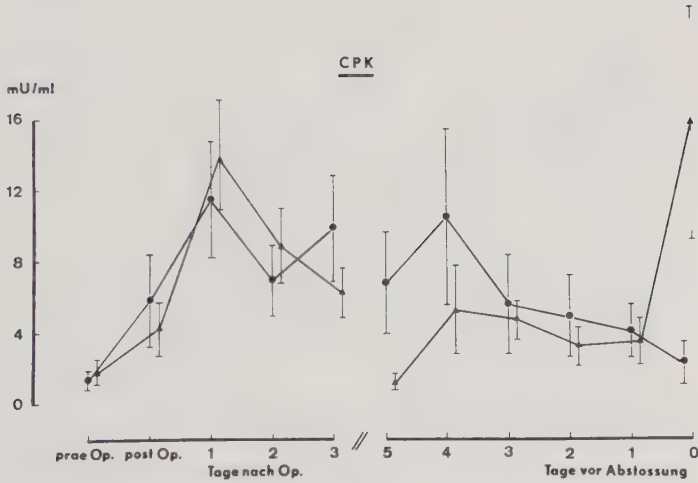
Thrombocyten der Kontrollgruppe A (Mittelwerte
und Standardabweichungen)

V. ENZYMAKTIVITÄTEN

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Enzymaktivitäten aus beiden Versuchsgruppen sind in den Tab. 10 - 15 aufgetragen und in den Abb. 10 - 16 graphisch dargestellt. Dabei wurden die Aktivitäten der ersten drei postoperativen Tage sowie der letzten fünf Tage vor Abstoßung berücksichtigt.

1. CPK-Aktivitäten

Die CPK-Aktivitäten stiegen in der Gruppe A und B am 1. Tag nach Transplantation auf das 7- bis 8-fache des präoperativen Kontrollwertes von $1,58 \pm 0,64$ mU/ml an. Bei dem unbehandelten Kontrollkollektiv ist anschließend ein Rückgang auf Normalwerte zu verzeichnen, während bei der Gruppe B am 3. postoperativen Tag ein erneuter Anstieg der CPK-Werte erfolgt. In den letzten 5 Tagen vor Funktionsverlust sind die CPK-Aktivitäten der Kontrolltiere am 3. Tag vor Abstoßung signifikant erhöht und steigen am Tag der Abstoßung nochmals steil auf das 8,5-fache des präoperativen Kontrollwertes an ($p < 0,05$). Ein gegensätzliches Verhalten zeigen die CPK-Werte der immunbehandelten Gruppe: einem Aktivitätsgipfel am 4. Tag vor Abstoßung, der jedoch nicht signifikant ist ($p > 0,05$), schließt sich ein progredienter Abfall der CPK-Aktivitäten bis auf einen Endwert von $2,14$ mU/ml am Tag der Abstoßung an (Tab. 10, Abb. 10).



Gruppe A = ▲

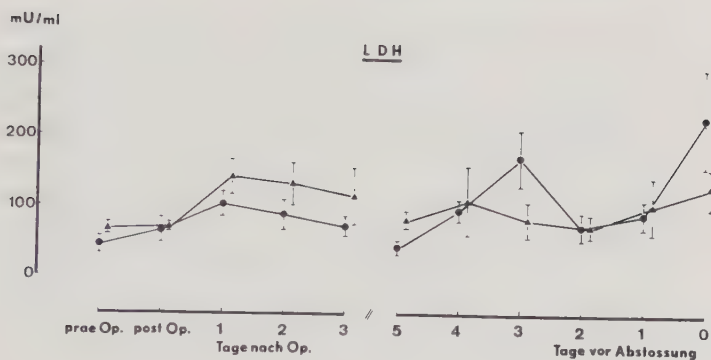
Gruppe B = ●

Abbildung 10

Enzymaktivitäten der Creatinphosphokinase (CPK) in der unbehandelten Hundegruppe A und der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichung)

2. LDH-Aktivitäten

Die Gesamt-LDH wurde bei beiden Gruppen gemessen; das herzspezifische Isoenzym 1, das der α -HBDH entspricht, nur bei der immunbehandelten Gruppe bestimmt. Die Aktivitäten der Gesamt-LDH beider Kollektive zeigen in der frühen postoperativen Phase ähnliche Verlaufsformen, die sich nur durch die höheren Absolutwerte der Gruppe A unterscheiden. Am 1. postoperativen Tag tritt eine Erhöhung der LDH-Werte ein, die mit 250 % des Ausgangswertes bei der Gruppe A ausgeprägter ist und sich nur zögernd zurückbildet, so daß am 3. postoperativen Tag die Aktivitäten in dieser Gruppe noch etwa 200 % des präoperativen Kontrollwertes betragen, während die LDH-Werte der immunbehandelten Tiere zu diesem Zeitpunkt nur leicht über dem Streubreich des Normalwertes liegen. In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung treten bei beiden Gruppen signifikante Aktivitätserhöhungen auf, in Gruppe A bereits am 5. Tag vor Funktionsverlust, in Gruppe B einen Tag später; entsprechend zeitlich verschoben ist auch der folgende Aktivitätsgipfel, der bei der Gruppe B mit fast 360 % des Ausgangswertes eine hohe Signifikanz aufweist ($p < 0,01$). Innerhalb der letzten 24 Stunden vor Funktionsverlust ist ein erneuter Anstieg der LDH-Werte zu verzeichnen. Eindeutig sind dabei wiederum nur die Aktivitäten der Gruppe B erhöht ($p < 0,05$) (Tab. 11, Abb. 11).



Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

Abbildung 11

Enzymaktivitäten der Laktatdehydrogenase (LDH) in der unbehandelten Hundegruppe A und der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichung)

3. α -HBDH-Aktivitäten

Wenig Veränderungen ergaben sich bei den Aktivitäten der α -HBDH in den ersten drei postoperativen Tagen. Sie liegen im Normalbereich oder leicht darüber. Der Kurvenverlauf der α -HBDH-Werte innerhalb der letzten 4 Tage vor Abstoßung entspricht dem der Gesamt-LDH der Gruppe B. Allerdings steigen die α -HBDH-Aktivitäten erst am 3. Tag vor Abstoßung auf 515 % des präoperativen Ausgangswertes steil an ($p < 0,01$). Der finale Aktivitätsanstieg beträgt zwar das 3,5-fache des Ausgangswertes, ist jedoch nicht signifikant (Tab. 11, Abb. 12).

4. GOT-Aktivitäten

Während sich unmittelbar postoperativ keine Veränderungen der GOT-Aktivitäten ergeben, fällt am 1. Tag nach Transplantation ein steiler Aktivitätsanstieg auf $61,41 \pm 10,53$ mU/ml bei Gruppe A bzw. auf $45,31 \pm 6,45$ mU/ml bei Gruppe B ins Auge. Dieses hohe Niveau dauert bis zum 3. postoperativen Tag fort, im Gegensatz zu den Enzymen der CPK, ALD, LDH und MDH, deren Aktivitäten sich bis zu diesem Zeitpunkt bereits wieder normalisiert haben. Im weiteren Verlauf sinken die GOT-Werte zwar ab, bleiben jedoch im Mittel immer über dem präoperativen Ausgangswert. Signifikante Aktivitätssteigerungen von 276 - 760 % gegenüber dem Normalwert liegen in den letzten Tagen vor Abstoßung

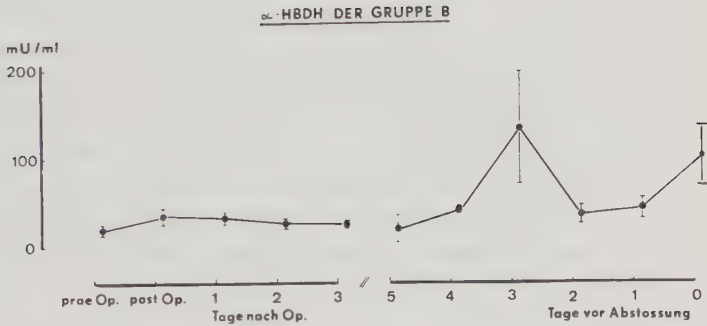


Abbildung 12

Enzymaktivitäten der α -Hydroxybutyratdehydrogenase (α -HBDH) in der unbehandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichung)

bei beiden Gruppen vor, wobei bei den immunbehandelten Tieren die GOT mit $63,23 \pm 32,79$ mU/ml bereits am 6. Tag vor Funktionsverlust deutlich erhöht ist ($p < 0,05$). Die Verlaufsformen der GOT-Werte in Gruppe A und B sind durch einen Aktivitätsgipfel am 3. Tag vor Abstoßung sowie nach einem intermittierenden Abfall durch einen erneuten finalen Anstieg auf 306 % bzw. 650 % des präoperativen Kontrollwertes am Tag der Abstoßung charakterisiert. Dabei zeigt allerdings der Endwert von $61,69 \pm 37,07$ mU/ml des immunbehandelten Kollektivs keine signifikante Aktivitätserhöhung ($p > 0,05$).

5. GPT-Aktivitäten

Die Enzymaktivitäten der GPT verändern sich bei beiden Gruppen in den ersten drei Tagen nach Transplantation mit Ausnahme eines leichten Anstiegs am 2. postoperativen Tag nur wenig. In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung fällt bei der unbehandelten Gruppe A am 4. und 3. Tag eine Aktivitätssteigerung bis auf 155 % des präoperativen Ausgangswertes auf, die 48 Stunden vor Funktionsverlust auf Normalwerte zurückgeht. Am Tag der Abstoßung sind die GPT-Werte in dieser Gruppe signifikant erhöht ($p < 0,05$). Einen ähnlichen, aber ausgeprägteren Verlauf zeigen die Enzymaktivitäten der mit Azathioprin behandelten Hunde. Obwohl hier fast alle GPT-Werte höher als die des Kontrollkollektivs liegen, ergibt sich doch keine eindeutige Erhöhung gegenüber dem präoperativen Ausgangswert. Eine Ausnahme bildet der Akti-



Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

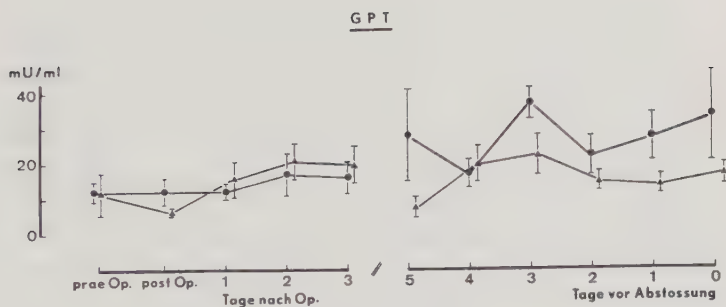
Abbildung 13

Enzymaktivitäten der Glutamatoxalazetattransaminase (GOT) in der unbehandelten Hundegruppe A und der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichungen)

vitätsgipfel am 3. Tag vor Abstoßung mit einem Spitzenwert von 37,39 mU/ml, der gegenüber dem Ausgangswert (12,31 mU/ml) wie dem Vortagswert (21,91 mU/ml) eine signifikante Erhöhung zeigt ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$) (Abb. 14, Tab. 13).

6. ALD-Aktivitäten

Sieht man von den beiden Extremwerten in Gruppe B am 5. bis 3. postoperativen Tag ab, so ergeben sich über den gesamten postoperativen Verlauf bei beiden Gruppen ähnliche Kurvenbilder. Ausgehend von einem Normalwert von $21,64 \pm 8,34$ mU/ml macht sich eine progressive Aktivitätssteigerung bis zu 300 % am 2. postoperativen Tage bemerkbar, die sich bei Gruppe B am folgenden Tag weiter ausprägt, bei Gruppe A auf 190 % des Ausgangswertes absinkt. Während die Gruppe A am 5. Tag vor Abstoßung signifikante Aktivitätssteigerungen aufweist, die am 2. und 3. Tag vor Funktionsverlust wieder auftreten, zeigen die Extremwerte in Gruppe B am 5. bis 3. Tag vor Abstoßung zwar numerische Erhöhungen bis auf 515 % des präoperativen Kontrollwertes, infolge der großen Standardabweichung, die jeweils durch einen auffallenden hohen Einzelwert bedingt sind, resultiert in diesem Zeitraum jedoch keine signifikante Aktivitätserhöhung. Innerhalb der letzten 24 Stunden vor Funktionsverlust ist die ALD zweifach aktiver als am Tag der Transplantation, eindeutig ist die Erhöhung nur in Gruppe A ($p < 0,05$) (Abb. 15, Tab. 14).

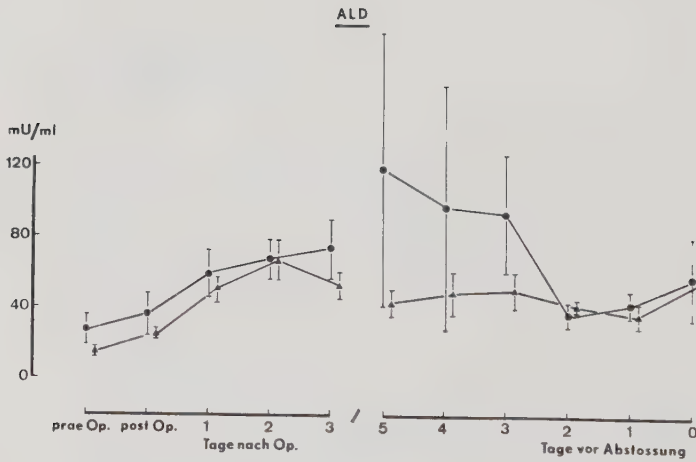


Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

Abbildung 14

Enzymaktivitäten der Glutamatpyruvattransaminase (GPT) in der unbehandelten Hundegruppe A und in der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichungen).



Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

Abbildung 15

Enzymaktivitäten der Fructose-1,6-diphosphataldo-
lase (ALD) in der unbehandelten Hundegruppe A und
in der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und
Standardabweichungen)

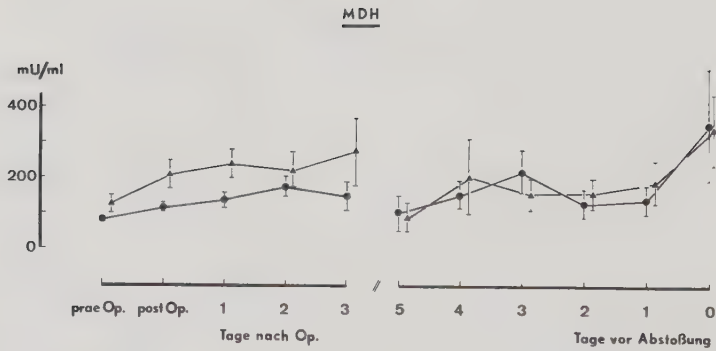
7. MDH-Aktivitäten

Ähnlich den GPT-Aktivitäten zeigten die MDH-Werte nur wenig spezifische Veränderungen als Reaktion auf Abstoßungsvorgänge im Transplantat. Postoperativ läßt sich vor allem bei der Gruppe der unbehandelten Tiere eine leicht ansteigende Verlaufstendenz der MDH-Aktivitäten bis zum 3. postoperativen Tag feststellen, während die der Gruppe B im Normbereich bleiben. Am 4. Tag vor Abstoßung tritt in der Gruppe A eine leichte Aktivitätserhöhung auf, die jedoch keine Signifikanz aufweist und sich bereits am nächsten Tag normalisiert hat. Final steigen die MDH-Werte beider Gruppen deutlich, aber nicht signifikant an. Bemerkenswert an dem Kurvenbild der Gruppe B ist, daß am 3. postoperativen Tag ein eindeutiger Aktivitätsgipfel auftritt. Dieses Phänomen konnte auch bei den Enzymen GPT, LDH, α -HBDH zum gleichen Zeitpunkt beobachtet werden (Abb. 16, Tab. 15).

VI. PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

1. Makroskopische Untersuchungen

Bei der Excision der transplantierten Herzen wurden häufig Fibrinadhäsionen mit dem umgebenden Gewebe und geringgradige seröse Flüssigkeitsansammlungen gefunden. In einem Fall fand eine komplette Ummauerung des Transplantates mit fibrinoidem Gewebe statt. Fast regelmäßig ließ sich am 1. postoperativen Tag seröse Flüssigkeit in der Halstasche nachweisen, die mit Hilfe



Gruppe A = ▲

Gruppe B = ●

Abbildung 16

Enzymaktivitäten der Malatdehydrogenase (MDH) in der unbehandelten Hundegruppe A und der behandelten Hundegruppe B (Mittelwerte und Standardabweichungen)

der angelegten Saugdrainage entfernt bzw. im weiteren Verlauf bis auf kleine Reste resorbiert wurde. Zusätzlich hatten sich bis zum ersten Tag nach der Operation häufig ausgedehnte Ödeme in der Halsregion der Versuchstiere ausgebildet, die spätestens am 3. postoperativen Tag wieder verschwunden waren. In den meisten Fällen verheilte die Wunde an der Transplantationsstelle primär, jedoch ließen sich meist am proximalen Wundwinkel, in dem das Drainagerohr platziert war, geringgradige, zirkumskripte Infektionen nachweisen. Die transplantierten Herzen zeigten in vielen Fällen bereits innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage epicardiale, bis zu 1 mm dicke Fibrinauflagerungen.

Das Myokard der abgestoßenen Herzen war cyanotisch-bläulich verfärbt und ödematös, herdförmige Hämorrhagien und Nekrosen waren vor allem bei Transplantaten, die 7 Tage und länger überlebten, nachweisbar.

Die Herzgewichte aller Transplantate hatten bis zum Tage der Abstoßung um 12 % bis 280 % des Ausgangsgewichtes zugenommen, wobei die Gruppe A mit einer mittleren Gewichtszunahme von 108 % eine größere Zuwachsrate aufwies als die immunbehandelte Gruppe B mit einer durchschnittlichen Zunahme von 60 %. Eine Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und der Überlebensdauer der einzelnen Transplantate ließ sich jedoch nicht aufstellen.

In über 70 % der Fälle fanden wir dilatierte, mit Thromben angefüllte Vorhöfe, wobei häufig der Vorhofseptumdefekt mitverschlossen war. Eine Überdehnung des linken Ventrikels mit Thrombenansammlungen ließ sich in 4 Fällen (= 20 %) nachweisen. Die Aorta und die Kopfgefäße, die nicht zur Anastomose verwendet und deshalb ligiert wurden, zeigten bei 5 Hunden an den Verschlußstellen erbs- bis reiskorngroße Thromben. Die arterielle Anastomose selbst war meist frei von Blutgerinnseln, nur bei 3 Hunden konnten wir wandadhärente, z.T. organisierte, bis hirsekorngroße Thromben finden. Der venöse Abfluß war nur in einem Fall durch einen an der Anastomose haftenden, etwa erbsgroßen Thrombus behindert.

2. Histologische Untersuchungen

Die untersuchten Herzen ließen nicht immer das Vollbild einer Abstoßungsreaktion erkennen; es ließen sich vielmehr Abstoßungen verschiedenen Grades differenzieren. Jedoch zeigte sich kein eindeutiger Unterschied in dem Ausmaß und der Charakteristik der histologischen Veränderungen zwischen dem Kontrollkollektiv und der immunbehandelten Gruppe.

Frühe Veränderungen, die einer Abstoßungsreaktion entsprechen, wurden in einem perivaskulären Ödem mit ausgewanderten Lymphocyten, Monocyten und vereinzelt polymorphkernigen Granulocyten gefunden. Mit einer Überle-

bensdauer der Transplantate von 5 Tagen und mehr wurden die mononukleären Infiltrate ausgeprägter, sie traten neben ihrer perivaskulären Lokalisation auch herdförmig auf und durchsetzten später diffus große Teile des Myokards. Zusätzliche häufige Befunde waren herdförmige, z.T. ausgedehnte anämische Myokardnekrosen mit granulocytärer Demarkierung, wobei in den Randbereichen Fibroblasten- und Angioblastenproliferationen zu sehen waren. Hochgradige Atrophie der Myokardfasern, verstärkt durch ein interstitielles Ödem, fiel nur vereinzelt, vor allem bei Langzeitüberlebern, auf. Bei 12 Transplantaten, davon bei 5 der Gruppe B, konnten wir pathologisch veränderte Gefäßstrukturen verschiedener Ausprägung nachweisen. Sie bestanden hauptsächlich in einer Proliferation der Endothel-Zellen sowie in einer fibrinoiden Verquellung der Media der Gefäße. Fibrinauflagerungen auf der Intima und intravasale Fibrin-Thrombosen konnten nur bei 3 Transplantaten der Gruppe A und 2 Transplantaten der Gruppe B festgestellt werden; der Grund für diesen seltenen Befund dürfte sein, daß die Herzen nicht im Stadium der akuten Abstoßung, sondern erst bei völligem Funktionsverlust excidiert und untersucht wurden.

VII. PERFUSIONS-DRUCK- UND KORONARFLUSSMESSUNG AM TRANSPLANTAT

Die postoperative Messung des Perfusionsdruckes im Aortenstumpf des Transplantates der Versuchstiere der

Gruppe A ergab Werte zwischen 116,6 und 105,0 mmHg bei einem mittleren Perfusionsdruck von 110,8 mmHg. Die systolisch-diastolische Blutdruckamplitude betrug im Mittel 13,0 mmHg. Im rechten Vorhof der Transplantate registrierte Druckwerte lagen durchschnittlich bei 4,1 mmHg. Der an die A. carotis nahe der Anastomose angelegte elektromagnetische Strömungsmesser zeigte Stromvolumenwerte von 13,0 bzw. 21,0 ml/min, das entspricht 52,0 bzw. 105,0 ml/min pro 100 g Herzgewicht, an. Diese Meßgrößen sind dem Koronarfluß gleichzusetzen, da sowohl durch Angiographie als auch mit Indikatoren aus kalter Kochsalzlösung und in den linken Ventrikel plazierte Thermistoren die Suffizienz der Aortenklappe nachgewiesen werden konnte. Als Beispiel sei in Abb. 17 das Kurvenbild der registrierten Größen in Zuordnung zu den Elektrokardiogrammen des Empfängertieres und des Transplantates gezeigt. Die Kurven wurden am Tag der Operation (A) sowie am 3. Tag vor Abstoßung geschrieben (B). Der Hauptanteil der Koronardurchblutung des Transplantates erfolgt entsprechend der Eigenperfusion des Herzens bei physiologischen Kreislaufverhältnissen in der diastolischen Phase. Wie sich aus den pulsatilen Stromkurven ersehen läßt, fällt der Koronarfluß bei der Systole des Transplantates in den meisten Fällen bis auf den Nullwert ab. In direktem Zusammenhang damit erscheinen in der Druckkurve der A. carotis Gipfel, die durch die plötzliche systoli-

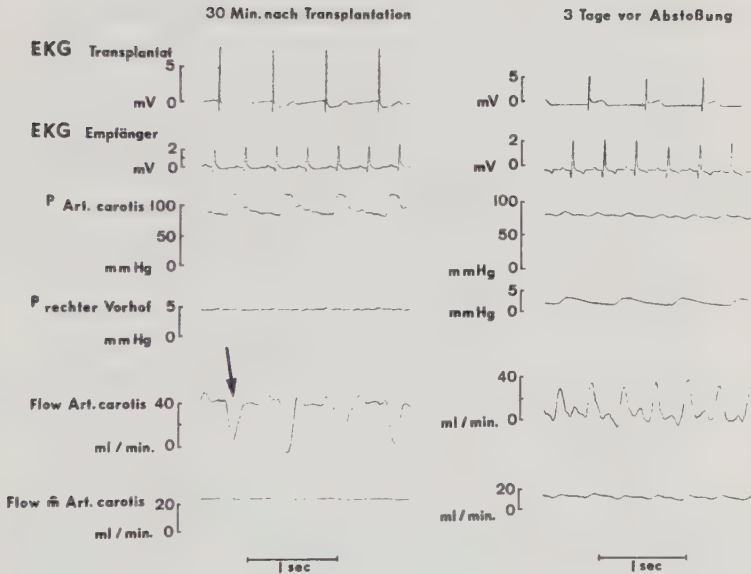


Abbildung 17

Simultane Aufzeichnung der Elektrokardiogramme des Transplantates (epicardiale Ableitung) und des Empfängertieres (Extremitäten-Ableitung), der Druckwerte im rechten Vorhof und in der Aorta des Transplantates sowie des Blutflusses in dem zur Anastomose verwendeten distalen Abschnitt der A. carotis des Empfängertieres unmittelbar postoperativ und in der Abstoßungsphase des Transplantates.

sche Steigerung des Koronarwiderstandes bedingt sind. Neben diesen relativ hohen Druckschwankungen, die durch die Aktionen des Transplantates ausgelöst werden, sind kleinere, regelmäßiger Druckwellen nachweisbar, die mit der Herzaktion des Empfängers korrelieren. Sie treten dabei mit einer konstanten Verzögerung um 0,23 sec nach der Empfängersystole auf. Diesen kleinen Druckgradienten lassen sich in den pulsatilen Flußkurven aufgesetzte kleine Stromgipfel zuordnen, die von dem durch die Transplantat-Aktion bedingten Strombild unabhängig sind. Fallen die Systole des Transplantates und die ankommende Pulswelle des Empfängers zeitlich zusammen, so erweist sich der intramurale Druckanstieg im Transplantat als nicht groß genug, um dieselbe Widerstandssteigerung im Koronargefäßbett zu erreichen, wie in der Empfängerdiastole. Die Folge ist eine stark reduzierte systolische Stromvolumenabnahme, wie der Pfeil auf der Abb. 17 andeutet. Vergleicht man die am 3. Tag vor Abstoßung registrierten Kurvenbilder, so ergeben sich deutliche Unterschiede. Das EKG des Transplantates zeigt eine Abnahme der Herzfrequenz um 12 Schläge auf 84/min, während die Spannung der R-Zacke um 2 mV auf 5 mV abfiel. Es hat sich außerdem eine leichte ST-Hebung mit einer positiven T-Welle gebildet. Weiter ist ein Absinken des Perfusionsdruckes um 8,7 mmHg wie eine leichte Abnahme des Vorhofdruckes um 1,1 mmHg zu verzeichnen. Die mit 11 mmHg ausgeprägte postoperative systolisch-

diastolische Blutdruckamplitude in der Aorta des Transplantates hat sich abgeflacht, es besteht zudem keine Beziehung der kleinen Druckwellen mit der Aktion des Transplantates mehr, sie lassen sich vielmehr dem Herzschlag des Empfängers zuordnen. Lediglich die Druckkurve des rechten Vorhofs läßt kleine mit der Transplantataktion korrelierende Druckerhöhungen erkennen. Die pulsatilen Flußkurven zeigen gegenüber dem postoperativen Verlauf ein völlig verändertes Bild. Es ist im wesentlichen durch regelmäßige hohe Flußänderungen gekennzeichnet, die die Folge von systolisch-diastolischen Druckgradienten im Empfängerkreislauf sind. Eine eindeutige Interferenz der Flußkurven mit der Transplantat-Aktion läßt sich hier nicht mehr nachweisen. Das mittlere Stromvolumen hat in diesem Fall von 21,0 auf 13,1 ml/min abgenommen. Das entspricht einem Rückgang des Koronarflusses auf 61,4 %. Das Kurvenbild von Druck und Koronarfluß wird zu diesem Zeitpunkt nicht mehr wie bei den postoperativen Messungen durch die Transplantat-Aktion, sondern durch die hämodynamischen Größen des Empfängerkreislaufs bestimmt.

Der Koronarwiderstand berechnet nach der Formel

$$R = \frac{p_1 - p_2}{i} ,$$

wobei R den Widerstand ($\text{mmHg}/\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$), p_1 den Druck in der A. carotis (mmHg), p_2 den Druck im rechten Vorhof (mmHg) und i den Blutfluß (ml/min) darstellt, hat von $4,35 \text{ mmHg}/\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ auf $6,20 \text{ mmHg}/\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ zugenommen. Bei einem anderen Versuchstier ließ sich als auffallender Befund am 2. Tag vor Abstoßung eine Vergrößerung des mittleren Stromvolumenwertes von $13,7 \text{ ml}/\text{min}$ unmittelbar postoperativ auf $96,8 \text{ ml}/\text{min}$ feststellen. Als Ursache konnte eine massive Aorteninsuffizienz nachgewiesen werden.

DISKUSSION

DISKUSSION DER METHODIK

I. TRANSPLANTATIONSTECHNIK

Die heterotope cervicale Herztransplantation gilt als geeignetes Modell für Untersuchungen, die sich in erster Linie mit der Erfassung und dem Ablauf von immunologischen Prozessen oder mit der Testung immunsuppressiv wirkender Substanzen befassen.

Gegenüber der orthotopen Herztransplantation bietet die heterotope cervicale Methode folgende Vorteile:

1. Einfache Durchführbarkeit ohne größeren technischen Aufwand wie extrakorporaler Kreislauf; die postoperative Nachsorge erfordert einen geringeren Zeit- und Mittelaufwand. Die Ausbeute an chronischen Überlebenden ist ungleich größer.
2. Die exponierte Lage des Transplantats erlaubt zudem eine präzise Bestimmung der Überlebenszeit mit Hilfe des epicardialen EKG; weiterhin ist es für die Bestimmung von Parametern, wie z.B. des Herzstoffwechsels und Größen wie Koronarfluß u.a. besser zugänglich als das orthotop transplantierte Herz.

3. Die rasch abnehmende Funktion des orthotop transplantierten Herzens nach Einsetzen einer Abstoßungskrise begrenzt die Beobachtungsdauer bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Transplantat nicht mehr in der Lage ist, die Eigendurchblutung sicherzustellen, bzw. die Kreislaufarbeit für den gesamten Organismus zu übernehmen. Zusätzlich wird der Aussagewert der registrierten Größen insofern eingeschränkt, als durch eine schon vor diesem Zeitpunkt einsetzende Minderdurchblutung des Gesamtorganismus die Parameter, die eine Beurteilung des funktionsmindernden Geschehens erlauben, verfälscht werden können.

Dagegen ermöglicht die heterotope Herztransplantation eine Beobachtung des schon geschädigten Transplantates bis zum völligen Funktionsverlust, da eine Versorgung durch den Empfängerkreislauf in Form einer Koronar-Viviperfusion bis zu diesem Zeitpunkt gewährleistet ist.

Während sich bei anderen verpflanzten Organen wie z.B. einer Leber oder einer Niere durch den Wechsel von einer orthotopen auf eine heterotope Position keine physiologischen und funktionellen Änderungen ergeben, nimmt das heterotop transplantierte Herz in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein. Es ist in dieser Position keiner physiologischen Volumenbelastung ausgesetzt, leistet demzufolge auch keine

Volumenarbeit mehr und hat damit seine Funktion als Kreislaufmotor verloren. Die Lebensfähigkeit des Organs wird lediglich durch die Koronarperfusion aufrecht erhalten, der Transport des venösen Koronarblutes durch den rechten Ventrikel in die V. jugularis des Empfängertieres kann nicht als funktionelle Belastung gelten.

Um diesen offensichtlichen Nachteil einer heterotopen Herzverpflanzung zu umgehen, haben bereits im Jahre 1905 A. CARREL und G. GUTHRIE (21) versucht, das transplantierte Herz einer annähernd physiologischen Arbeitsbelastung auszusetzen, indem sie die Carotisstümpfe des Empfängertieres mit einer Pulmonalvene bzw. der V. cava inferior des transplantierten Herzens, die durchtrennten Enden der V. jugularis mit der Aorta pulmonalis bzw. der Aorta ascendens des Spendertieres anastomosierten. Sie erreichten dadurch, daß sich beide Vorhöfe mit arteriellem Empfängerblut füllten, das über die Herzkammern in den venösen Kreislauf des Empfängers weiter transportiert wurde. Zusätzlich versorgte das Transplantat durch seine Aktion die eigenen Koronarien. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß bei dieser Transplantationsweise der Aufbau eines genügend hohen Aortendruckes durch das Transplantat infolge des nachgeschalteten venösen Systems des Empfängers nicht möglich ist und der daraus re-

sultierende niedrige koronare Perfusionsdruck eine suffiziente Versorgung des Myokards fraglich erscheinen läßt.

In ähnlicher Weise ging 1948 N.P. SINITSYN (123) vor. Er stellte arterielle Anastomosen zwischen dem proximalen Carotisstumpf des Empfängers und dem linken Vorhof des Spendertieres sowie zwischen dem distalen Carotisende und der Aorta des Transplantates her. Außerdem wurde die A. pulmonalis mit der V. jugularis des Empfängers verbunden. Mit dieser Methode wurde das transplantierte Herz dem Empfängerkreislauf zwischengeschaltet, die linke Kammer mußte gegen den im distalen Carotisabschnitt des Empfängers herrschenden Druck auswerfen, hatte also annähernd physiologische Volumenarbeit zu leisten, während das rechte Herz lediglich venöses Koronarblut transportierte. Trotz der physiologischen Arbeitsbedingungen, die mit diesen beiden Techniken für das heterotop transplantierte Herz geschaffen wurden, kamen diese Transplantationsweisen in der Folgezeit kaum zur Anwendung. Schwierigkeiten traten in einer häufigen Dilatation des linken Herzens, insbesondere des linken Vorhofs auf, außerdem in Anastomoseninsuffizienzen mit hoher Blutungsgefahr, bedingt durch die arteriellen Druckwerte, die zu einer übermäßigen Beanspruchung der Vorhöfe führten (85, 123).

Bei unseren eigenen Versuchen bedienten wir uns der von F.C. MANN et al. (88) angegebenen Technik, die Anastomosen zwischen dem distalen und proximalen Carotisabschnitt bzw. der V. jugularis externa des Empfängers und der Aorta bzw. der A. pulmonalis des Transplantates vorsieht. Diese Versuchsanordnung stellt eine reine Koronar-Viviperfusion dar, wobei die Koronargefäße bei geschlossenen Aortenklappen retrograd über die Carotis des Empfängers versorgt werden. F.C. MANN et al. (88) stellte bei der Beschreibung seiner Experimente besonders die Notwendigkeit heraus, für die arterielle Anastomose den distalen Carotisstumpf zu verwenden. Der über den circulus arteriosus Willisii in diesen Carotisabschnitt fließende Blutstrom erreiche dabei keine so hohen arteriellen Druckwerte, wie bei Benutzung des proximalen Endes. Wir anastomosierten bei unseren Versuchen ausschließlich den distalen Carotisabschnitt, zumal wir bei Messungen in der Aorta des Transplantates Perfusionsdruckwerte festgestellt hatten, die um 20 - 30 mmHg niedriger als der Systemdruck der Empfängertiere lagen. S.F. SAYEGH und Mitarbeiter (115) setzten zusätzlich, wenn sie einen exzessiven retrograden Blutfluß in den distalen Carotisabschnitt beobachteten, eine lockere Ligatur, um den Gefäßquerschnitt einzuengen, oder banden die Carotis interna dieser Seite ganz ab. Die Maßnahmen von F.C. MANN et al. wie von S.F. SAYEGH und O. CREECH hatten

zum Ziel, eine Überdehnung des linken Ventrikels vor allem während der frühen Phase nach Transplantation, in der sich das transplantierte Herz noch nicht oder noch nicht ausreichend kontrahierte, zu verhindern.

S.F. SAYEGH (115) berichtet, daß das Versagen von zwei Drittel der transplantierten Herzen innerhalb der ersten 3 Tage, nicht zuletzt auf die Dilatation des linken Ventrikels zurückzuführen war. E. MARCUS et al. (89) versuchten dieses Problem zu bewältigen, indem sie das transplantierte Herz der Carotis communis des Empfängers zwischenschalteten. Sie anastomosierten dazu die proximale Carotis mit dem Truncus brachiocephalicus und die distale Carotis mit der Aorta des Transplantates. Dieselbe Anastomosenanordnung führte W.G. MANAX et al. (87) durch. Im Unterschied zu MARCUS et al. begann er die Wiedererwärmung des transplantierten Herzens mit der retrograden Perfusion aus der distalen Carotis, während die proximale Carotis abgeklemmt war. Sobald sich kräftige Kontraktionen eingestellt hatten, öffnete er den proximalen Abschnitt, durch den die Koronarien mit dem vollen Systemdruck des durchströmt wurden, während er die distale Carotis ligierte. Den Erfolg seiner Methode schreibt er dem höheren Koronar-Perfusionsdruck auf ein bereits funktionstüchtiges Herz mit dadurch bedingten stärkeren Kontrak-

tionen zu und glaubt sie durch eine geringe Anzahl von im linken Ventrikel gefundenen Thromben nach Excision des Herzens bestätigt zu sehen. Auch nach unseren Ergebnissen stellt erst ein ausreichender Tonus des transplantierten Herzens eine Suffizienz der Aortenklappen sicher und verhindert damit eine Dilatation der linken Kammer. Entsprechend dem Vorgehen von F. JIN (52) öffneten wir zuerst die venöse Seite, so daß das Blut über den geschaffenen Vorhofseptumdefekt alle Kammern durchströmte und das Myokard wiedererwärmte, dann gaben wir durch langsames Öffnen der arteriellen Anastomose die Koronarzirkulation frei. Mit vorsichtiger manueller Kompression ließ sich zum Einsetzen von kräftigen Kontraktionen des Transplantates eine Überdehnung der linken Herzhöhle in den meisten Fällen verhindern. Trotzdem mußten auch wir bei der makroskopischen Untersuchung bei 20 % der transplantierten Herzen Thromben im linken Ventrikel und eine mehr oder weniger ausgeprägte Dilatation feststellen. Das deutet darauf hin, daß der linke Ventrikel, der sich entweder durch eine Insuffizienz der Aortenklappen oder über den Vorhofseptumdefekt aus der venösen Seite füllen konnte, nicht in allen Fällen in der Lage war, gegen den im distalen Carotisstumpf herrschenden Druck auszuwerfen. Unseren Beobachtungen nach traten jedoch diese Ereignisse gehäuft in der letzten Überlebensphase

mit einer beginnenden oder schon manifesten Abstoßungskrise ein, auf die das auf Grund immunologischer Vorgänge geschädigte Myokard mit Abnahme des Tonus und der Kontraktionskraft reagierte, so daß in der linken Herzkammer sich ansammelndes Blut nicht mehr abtransportiert werden konnte. Der Wert eines künstlich gesetzten Vorhofseptumdefektes für die Hämodynamik im transplantierten Herzen wird von den Autoren verschieden beurteilt. Während K. REEMTSMA und Mitarbeiter (104, 105, 106) einen ASD beim heterotopen Herzen nicht für notwendig halten und auf die zusätzliche Gefahr einer Thrombenbildung im Septum hinweisen, sieht F. JIN (52) den Sinn dieser Maßnahme darin, daß durch die ermöglichte Zirkulation des Blutes einer Stase und damit Thrombenbildungen vor allem im linken Vorhof vorgebeugt wird. Seine Erfolge diesbezüglich bezeichnet er jedoch als nicht zufriedenstellend. W.G. MANAX et al. (87) glauben, daß über den ASD der linke Ventrikel öfter gefüllt werde und deshalb öfter auswerfen müsse. Dadurch würde der Anteil an ruhendem Blut in der linken Herzkammer stark reduziert und die Gefahr der Thrombenbildung sei demzufolge geringer. Eine ähnliche Auffassung vertritt S. SEKI (127), der vor allem bei schwachen Kontraktionen des transplantierten Herzens einen ASD setzte, um dadurch bei Gefahr der Dilatation des linken Ventrikels eine Dekompression über den linken Vorhof und das rechte Herz zu ermöglichen. Wir setzten bei allen

transplantierten Herzen routinemäßig einen Vorhof-septumdefekt und konnten damit erfolgreich eine Überdehnung des linken Ventrikels verhindern. Die in 70 % der Fälle bei der Excision gefundene Überdehnung und Thrombenansammlung in den Vorhöfen muß pathogenetisch dem präfinalen Stadium zugeordnet werden, in dem es durch insuffiziente Kontraktionen des geschädigten Myokards zu einer Blutstase in den Herzhöhlen kommt.

F. JIN, S.F. SAYEGH und O. CREECH sowie S. SEKI und Mitarbeiter berichten über Thrombenbildungen bzw. thrombotische Verschlüsse der arteriellen Anastomose, die zu einem ischämischen Versagen der Transplantate spätestens am 3. postoperativen Tag führten. Wir konnten diese Beobachtungen in unseren Versuchen nicht bestätigen, jedoch stellten wir in Übereinstimmung mit S. SEKI bei 5 transplantierten Herzen im ligierten Anteil der Gefäße des Aortenbogens Thromben fest, deren Genese auf eine in diesem Bereich herrschende Blutstase zurückzuführen ist. Um dies zu verhindern, schlägt S. SEKI einen Verschuß der Gefäße durch eine Ligatur möglichst nahe an ihrem Ursprung oder besser durch eine Gefäßnaht vor. Zusätzlich könnte man diese Thromboseneigung verhindern, indem man für ausreichenden Blutfluß über die proximale Carotis in den distalen Abschnitt bei Interposition des Transplantates sorgt, wie es etwa die

Methode von W.G. MANAX und A.A. LUISADA und Mitarbeitern vorsieht.

Die Anoxiezeit der Herzen, definiert als Zeit zwischen Entnahme und Wiederfreigabe der Zirkulation, die bei unseren Versuchen zwischen 42 und 80 Minuten betrug, wurde durch Hypothermie überbrückt. Wir kühlten die Herzen dabei in 4°C kalter physiologischer Kochsalzlösung ab, entsprechend dem Verfahren von R.J. CLEVELAND (26), R.R. LOWER (75, 81, 83) und R.B. GRIEPP (42). R.J. CLEVELAND, der die entnommenen Herzen 4 Stunden in dem Kochsalzbad beließ und dann orthotop transplantierte, erreichte mit dieser Methode eine Überlebensquote von 80 % über 48 Stunden, wobei 6 der 10 Versuchstiere mit immunsuppressiver Behandlung im Mittel 22 Tage überlebten. R.R. LOWER berichtet von 2 erfolgreich orthotop transplantierten Herzen, die insgesamt 7 Stunden in 5°C kalter NaCl-Lösung gelagert wurden (82). Die Experimente zur Organkonservierung von S.S. LEE (72) und W.R. WEBB (143), K. SISK und Mitarbeitern (125), Y. KONDO (64) bestätigen, daß eine Abkühlung des Herzens bis auf wenige Grade über Null eine deutlich verlängerte Überlebenszeit ermöglicht, während das sog. "Supercooling", eine Organlagerung bei -6°C bis -8°C, dem Herzen irreversible Schäden zufügt (8) und die Erfolge dieser

Methode dementsprechend geringer sind. Eine Reihe von Autoren (40, 41, 72, 121, 140) haben gezeigt, daß eine Hypothermie, die den Gefrierpunkt nicht unterschreitet, zu einer Verlangsamung des Herzstoffwechsels, einer Senkung des O_2 -Bedarfs und einem verminderten Anfall von Stoffwechselabbauprodukten führt. Dadurch läßt sich die Ischämie bzw. Anoxietoleranz des Herzens beträchtlich vergrößern.

II. MESSMETHODEN

1. EKG

N.P. DEPASQUALE et al. (31), F. JIN (52), A.A. LUISADA (85), E. MARCUS (89), K. REEMTSMA (106) und S.F. SAYEGH et al. (114) leiteten das EKG des transplantierten Herzens mit unipolaren Elektroden ab, die auf der Halstasche des Empfängertieres direkt über dem transplantierten Herzen plaziert waren. Mit dieser Versuchsanordnung konnten sie Beeinflussungen der Höhe der R-Zacke, wie sie etwa durch ein postoperativ auftretendes Ödem der Halstasche oder seröse Flüssigkeitsansammlungen auftreten, nicht ausschließen. Auch eine Registrierung des Transplant-EKGs über die Extremitäten-Ableitung des Empfängers, die N.P. DEPASQUALE (31) und E. MATEJICEK (91) anwendeten, läßt nur eine ungenaue Deutung des

EKGs zu, da Störungen durch Interferenzen mit dem EKG des Empfängerherzens auftreten können. Um die o.g. Störfaktoren zu eliminieren, nähten wir bei unseren Versuchen dem transplantierten Herzen epicardiale Elektroden auf. J. SCHEUER (116), H. MEISNER (95), R.R. LOWER (80), R.B. VANDERBEEK (141) und D.H. SEWELL (122) betonen, daß es damit am ehesten möglich sei, das EKG als zuverlässigen und gültigen Parameter für den Beginn der Abstoßungskrise heranzuziehen, weil die Spannung der R-Zacke auch nicht durch pleuropericardiale Ergüsse, wie sie nach orthotopen Herztransplantationen häufig auftreten, beeinflußt würde.

2. Enzymaktivitäten

Für die exakte Erfassung der Transplantatabstoßung wäre die Bestimmung der Enzymaktivitäten aus dem koronarvenösen Blut wünschenswert gewesen. Da das heterotop cervical transplantierte Herz jedoch durch seine exponierte Lage bereits mit einem erhöhten Infektionsrisiko belastet ist (38) und eine mit dem Anlegen eines Koronarsinus-Dauerkatheters verbundene Abnahmetechnik eine direkte Ansiedlung von pathogenen Keimen im Transplantat begünstigt hätte, verwendeten wir für die Aktivitätsbestimmungen venöses Extremitätenblut. Aus organisatorischen Gründen war es nicht möglich, die Enzym-

aktivitäten noch am selben Tage zu bestimmen. Daher wurde das Blutplasma unmittelbar nach der Abnahme auf -20°C gefroren und 2 Tage gelagert. Die Aktivitätsverluste, die durch diese Art der Aufbewahrung bei den gemessenen Enzymen entstehen können, werden von verschiedenen Autoren nicht einheitlich angegeben.

Bei der Beurteilung der Kältestabilität der Transaminasen kommen sich die Ergebnisse noch am nächsten. H.W. RICHTERICH (107) sowie D. AMELUNG et al. (1) fanden eine relativ große Kältestabilität der GPT und GOT: 48 Stunden nach Einfrieren der Seren verzeichneten sie nur minimale Aktivitätsverluste, die bei der GPT etwas ausgeprägter waren. Ein ähnliches Bild ergeben die Untersuchungen von H. SÜDHOF und E. WÖTZEL (134); allerdings nahm hier die Aktivität der GPT im gleichen Zeitraum auf rund 85 % des Ausgangswertes ab. Dieselben Autoren stellten fest, daß die MDH in gefrorener Lösung ebenfalls sehr stabil ist. W. SCHRAUT (118) fand nach 6-tägigem Aufbewahren bei -25°C keine Aktivitätsminderung der MDH. Bezüglich der Stabilität der ALD in Kälte liegen unterschiedliche Aussagen vor. Während F.H. BRUNS und Mitarbeiter (16) sowie W. SCHRAUT (118) bei einer Lagerungstemperatur von -20°C keine Aktivitätsverluste dieses Enzyms feststellen konnten, fanden F. FEISLI et al. (36) wie H. SÜDHOF und E. WÖTZEL (134) nach 48 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ einen Aktivitätsverlust von 20 %.

Die CPK-Aktivitäten ließen nach den Untersuchungen von H.W. ROTTHAUWE und M. CERQUEIRO (113) bei einer Aufbewahrungstemperatur von -16°C nach 48 Stunden eine Aktivitätsminderung von im Mittel 10 % des Ausgangswertes erkennen. Im Gegensatz dazu stellte C. COLOMBO (28) mit einem Aktivitätsabfall der CPK von nur 5 % im selben Zeitraum eine bessere Haltbarkeit dieses Enzyms fest. Als relativ kälteinstabil gilt nach den Untersuchungen von H. SÜDHOF und E. WÖTZEL (134) die LDH. Sie büßt selbst bei -20°C innerhalb 48 Stunden fast 30 % ihrer Ausgangsaktivität ein. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen H. FENEIS und E. KREUTZER (68), während F. FEISLI et al. (36) bei 4°C nach 3 Tagen nur eine Aktivitätsminderung der LDH von 6 % fanden. Nach A. ZONDAG (150), D. AMELUNG et al. (1) und H. KREUTZER (68) unterscheiden sich Isoenzymfraktionen der LDH bezüglich ihrer Kälteinstabilität sehr deutlich. Während die leberspezifischen Fraktionen LDH_4 und LDH_5 bei -10°C innerhalb 2 Tagen inaktiviert sind, sinkt die Aktivität von LDH_2 und LDH_3 erst nach 8 Tagen deutlich ab. Die herzspezifische LDH_1 behält über 4 Wochen ihre Ausgangsaktivität bei.

III. AUSWAHL DER VERSUCHSTIERE

Um den Aussagewert der bestimmten Parameter für die Abstoßungsdiagnose nicht zu schmälern, mußten die transplantierten Herzen aller Versuchstiere, die keine

histologischen Zeichen einer Abstoßungsreaktion aufwiesen oder deren Funktion auf Grund postoperativer Zwischenfälle beeinträchtigt wurde, bei der Auswertung der Ergebnisse unberücksichtigt bleiben. Darunter fallen 3 Transplantate, bei denen eine mechanische Schädigung von Seiten der Empfängertiere wahrscheinlich ist. Die exponierte Lage der Herzen läßt nicht immer einen ausreichenden Wundschutz zu, so daß es durch ungünstige Lagerung des Halses des Empfängertieres oder durch Kratzen an der Operationswunde zu einer Kompression oder zur Ausbildung eines Abflußhindernisses und damit zu einem Versagen der Transplantate kommen kann. Um derartige Schädigungen weitgehendst zu vermeiden, fertigten wir eine Lederhalsmanschette mit einer Ausbuchtung an der Implantationsstelle an, die das Herz gegen externe mechanische Einwirkungen schützen sollte. Im Verlauf der Versuche erwies sich diese Methode als wertvoll; ihre Anwendung wurde jedoch durch die stark variierende Größe der Versuchstiere eingeschränkt.

4 Versuchstiere mußten ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen werden, da nach Einsetzen der Antikoagulantientherapie akut auftretende, meist diffuse Blutungen in die Halstasche des Empfängers zu einem Stillstand der transplantierten Herzen infolge der entstandenen Tamponade führten. Drei dieser Zwischen-

fälle ereigneten sich am Anfang unserer Versuchsreihe, als wir bereits am 1. postoperativen Tag mit der Heparin-Gabe begannen. Um die Blutungsgefahr zu vermeiden, setzten wir daraufhin den Beginn dieser Behandlung auf den 2. postoperativen Tag fest. In der Folgezeit beobachteten wir nur noch einmal eine Tamponade der Halstasche, die in diesem Fall durch eine Blutung aus der venösen Anastomose bedingt war.

Weitere 7 Hunde fielen durch eine Infektion aus, wobei in 2 Fällen Pneumonien die Ursache waren; in den anderen 5 Fällen traten schwere lokale Infektionen auf, die auf die Herzen, die sämtlich ohne Pericard transplantiert worden waren, in Form von bakteriellen Myokarditiden übergriffen, so daß Enzymaktivitätserhöhungen durch diese Affektionen nicht auszuschließen waren. K. REEMTSMA (106) und E. GAMS (38) beschrieben Infektionen als häufigste Komplikation nach Halsherztransplantationen. S.F. SAYEGH (115) suchte eine Schädigung der Transplantate durch bakterielle Infektionen dadurch auszuschalten, indem er 3 Herzen mit einer Cellophanhülle als Pericardersatz transplantierte. Sie schlugen im Mittel länger als die Herzen der Kontrolltiere. Die Tatsache, daß Versuche dieser Art nicht weiter verfolgt wurden, liegt offensichtlich darin begründet, daß einmal in diese Schutzhüllen verschleppte Infektionen sich umso

schwerwiegender für das transplantierte Herz auswirken, weil kein Abfluß für das infektiöse Sekret vorhanden ist. 2 Hunde überlebten den 1. postoperativen Tag nicht. Die Todesursache ließ sich trotz Sektion nicht abklären. Möglicherweise kamen sie durch Hirnembolien ad exitum.

D I S K U S S I O N D E R E R G E B N I S S E

I. ÜBERLEBENSZEITEN DER TRANSPLANTATE UND KOMBINIERTE IMMUNOSUPPRESSIONS- UND ANTIKOAGULANTIENBEHANDLUNG

Bei den zur Transplantation vorgesehenen Versuchshunden wurden weder Blutgruppenbestimmungen (149) noch Gewebsverträglichkeitstests (138) durchgeführt. Die mittlere Funktionsdauer der unbehandelten Transplantate von $6,8 \pm 0,8$ Tagen entspricht den Ergebnissen der Literatur (9, 85, 103, 106),

S.F. SAYEGH et al. (115) errechnet bei seinen Versuchen nur eine mittlere Überlebenszeit von 3,1 Tagen, jedoch sind in diesen Ergebnissen auch die transplantierten Herzen mit eingeschlossen, deren Funktionsdauer durch technische Versager wie Thrombosierungen, Überdehnung des linken Ventrikels oder Infektion limitiert wurden. Diese relativ hohe Rate an Ausfällen

(67 %) läßt sich seiner Ansicht nach dadurch erklären, daß die transplantierten Herzen von Feten oder eben geborenen Hunden stammten, deren Gewebe noch besonders empfindlich auf Traumatisierung jeder Art reagiert. Demgegenüber ergaben eigene Untersuchungen (92), in denen wir 14 Herzen von 1 Tag alten Welpen transplantierten, mit 15 % eine relativ geringe Ausfallsquote, die auf technische Komplikationen zurückzuführen war. Außerdem erscheint interessant, daß die mittlere Überlebenszeit dieser Herzen mit $13,4 \pm 2,6$ Tagen um fast 100 % gegenüber Kontrollherzen ausgewachsener Tiere verlängert war. Eine Erklärung für diesen auffallenden Befund konnte bis jetzt nicht gefunden werden. Während nach den Ergebnissen o.g. Autoren die transplantierten Herzen nie länger als 10 Tage schlugen, berichten im Gegensatz dazu R.R. LOWER (78) und A. KANTROWITZ (55) von Transplantat-Überlebenszeiten bis zu 21 Tagen bzw. 38 Monaten nach orthotoper Herztransplantation. Diese Befunde sind jedoch Einzelfälle, die darin begründet liegen mögen, daß jeweils eine relativ gute gewebliche Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger gegeben war, die auch die Ausbildung einer partiellen Immuntoleranz begünstigt haben kann (65). Ein Vergleich zwischen den Überlebenszeiten der Kontrollgruppe und den mit Azathioprin und Heparin behandelten Tieren ergibt zwar eine Verlängerung der mittleren Funktionsdauer der Transplantate um 2,4 Tage, die Herzen schlagen jedoch nicht signifikant länger. Bei

Betrachtung der absoluten Überlebenszeiten in der immunbehandelten Gruppe ergibt sich, daß zwar 40 % der Herzen über 10 Tage lebten - ein Befund, den auch K. REEMTSMA (104) bei seinen Versuchen bestätigt -, jedoch waren die transplantierten Herzen dreier Versuchshunde trotz Immunosuppression bereits am 5. Tag abgestoßen, so daß daraus eine relativ niedrige mittlere Überlebenszeit resultierte. Es ist bekannt, daß auch eine optimale immunsuppressive Behandlung bei starker Gewebsunverträglichkeit, d.h. einem "mismatch" von über 2 Antigenen im HLA-System (137) eine frühzeitige Abstoßung der transplantierten Organe nicht verhindern kann. Möglicherweise liegt bei diesen 3 Hunden ein solches "mismatch" vor, das die Überlebenszeit der transplantierten Herzen auf 5 Tage beschränkt

Der Purinantagonist Azathioprin gilt heute als Bestandteil der immunsuppressiven Basistherapie nach klinischer Organtransplantation. C.N. BARNARD (6), J.P. CACHERA (19), D.A. COOLEY (29), D.R. KAHN (54) und R.R. LOWER (76) setzten es routinemäßig in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten wie Cortison und ALG nach Herztransplantationen, T.E. STARZL (130) nach Lebertransplantation, J.D. HARDY (47) und J.J. WHITE (145) nach Lungentransplantation, L.E. STEVENS (132) und T.E. STARZL (131) nach Nierentransplantation ein. Auch im experimentellen Bereich

hat die Anwendung von Azathioprin bei der Verpflanzung der verschiedensten Organe eine weite Verbreitung gefunden. Bei einer Monotherapie von 4 mg/kg K.G. mit dieser Substanz nach heterotoper Herztransplantation bei Hunden fanden W.A. REED et al. (103) sowie E. GAMS (38) eine deutliche Verlängerung der mittleren Überlebenszeit auf 19,3 bzw. 10,5 Tage. N.P. DEPASQUALE et al. (31) und H. MEISNER (95) erhielten mit Überlebenszeiten zwischen 6 und 21 bzw. 5 und 14 Tagen ähnliche Befunde. K. REEMTSMA (104) gibt die maximale Überlebenszeit eines mit Azathioprin behandelten Herzens mit 32 Tagen an, die mittlere Funktionsdauer des Herzens ist jedoch nicht aufgeführt. Nach orthotoper Herztransplantation bei jungen, z.T. aus einem Wurf stammenden Hunden konnte J.P. CACHERA (20) mit Azathioprin-Behandlung Funktionszeiten der Transplantate bis zu 119 Tagen erzielen.

Daß neben einer immunsuppressiven Behandlung auch eine zusätzlich durchgeführte Antikoagulantientherapie die durch chronische Abstoßung hervorgerufenen Gefäßveränderungen bei menschlichen Nierentransplantaten abmildert, wurde 1969 von P. KINCAID-SMITH festgestellt (58). Sie berichtet über 3 Patienten, die postoperativ Dipyridamol, kombiniert mit Phenindione oder Heparin, erhielten. Trotz der relativ geringen Funktionsdauer der transplantierten Nieren zeigte das histologische Bild der Organe, das durch

Biopsien während der Abstoßungskrisen und bei Autopsie gewonnen wurde, eine veränderte Charakteristik. In akuten Abstoßungskrisen konnten keine Fibrinablagerungen und Thromben in großen und kleinen Gefäßen nachgewiesen werden, zudem fehlte eine Schädigung der Lamina elastica interna und der Media dieser Gefäße. Auch eine progressive Verdickung der Intima, wie sie häufig als Zeichen einer chronischen Abstoßung gefunden wird, entwickelte sich kaum; so zeigte ein Vergleich zwischen dem Ausmaß der Verengerungen der Interlobulararterien von mit Antikoagulantien behandelten Nieren und konventionell behandelten Nieren einen signifikanten Unterschied. Auf Grund dieser Ergebnisse schreibt P. KINCAID-SMITH einer Antikoagulantien-Therapie einen gewissen Wert bei der Verlängerung der Überlebenszeiten von transplantierten Nieren zu, allerdings mit der Einschränkung, daß die Abnahme der Funktion der Organe durch immunologisch bedingte obstruktive Gefäßveränderungen in Form von Thrombozyte nablagerungen und Fibrinniederschlägen sowie deren Organisation verursacht ist. In früheren Untersuchungen (57) fand dieselbe Autorin an Nierentransplantaten zwar derartige Gefäßveränderungen als morphologisches Äquivalent bei Abstoßungskrisen, jedoch kann bis jetzt nicht als gesichert gelten, daß Ablagerungen von Fibrin und Thrombocyten und deren Organisation in einem direkten Zusammenhang mit progressiven

Gefäßverengerungen durch eine Intimafibrose und -Sklerose entstehen. H.J. KNIERIEM (62) ist der Auffassung, daß letztere hauptsächlich durch Proliferation der Endothelzellen entstanden ist. Daß bei der Abstoßung von Nierentransplantaten trotz allem Fibrin und Thrombocyten eine Rolle spielen, zeigen auch die Untersuchungen von K.A. PORTER (100), der Biopsien von transplantierten Nieren 11 und mehr Tage nach der Operation durchführte und in den Glomerulumschlingen zahlreiche Fibrin-Thromben und Thrombocyten-Ablagerungen fand. J.R. SALAMAN (114) injizierte 11 Patienten mit Nierentransplantaten, bei denen er eine Abstoßungskrise vermutete, ^{123}J markiertes Fibrinogen und führte Aktivitätsmessungen über den transplantierten Organen durch. Dabei zeigten 8 Patienten eine erhöhte Radioaktivität, was auf eine Ablagerung von Fibrin in diesem Bereich schließen läßt. Mit Hilfe von rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte in eigenen Experimenten nachgewiesen werden, daß abstoßungsbedingte Gerinnungsprozesse am transplantierten Herzen in ähnlicher Weise ablaufen (45). So zeigte die Gefäßintima von allogenen Hundeherztransplantaten im Stadium der Abstoßung homogene Fibrin- und Serum-eiweißniederschläge, in die auch Leukocyten und Thrombocyten eingewoben waren. J. MOWBRAYS (97) Untersuchungen geben einen zusätzlichen Hinweis auf die Beteiligung der Thrombocyten bei der Abstoßung,

sowohl von Nieren- wie Herztransplantaten. Er fand eine Korrelation zwischen der Abstoßungskrise von transplantierten Nieren und einem deutlichen Thrombocytenabfall im peripheren Blut, der in über der Hälfte der Fälle auftrat. Mit Hilfe von ^{51}Cr markierten Thrombocyten konnte er nachweisen, daß es am Beginn der Abstoßungskrise zu einer Bindung der Thrombocyten im Transplantat kommt. Nach erfolgreicher Behandlung der Krise durch Erhöhung der immunsuppressiven Dosis findet seinen Beobachtungen nach eine Ausschwemmung der gebundenen Blutbestandteile aus dem Transplantat statt, die zu einem steilen Thrombocytenanstieg im peripheren Blut führt. Eine mögliche Erklärung für den Mechanismus der Thrombocyten-Ab-lagerungen geben die Untersuchungen von H.Z. MOVAT et al. (96) und K.A. PORTER (98). Sie stellten fest, daß in den Gefäßwänden lokalisierte Antigen-Antikörper-Komplexe sowie Komplement zu einer nachfolgenden An-lagerung und Aggregation von Thrombocyten führen. Diese Befunde werden auch von M. SIQUEIRA (124) bestätigt, der die Reaktion dieser Blutzellen als "Immunadhärenzphänomen" bezeichnet. Die Aktivierung des Gerinnungssystems ist demgegenüber nach den Ergebnissen von W. RATNOFF (102) pathogenetisch auf zwei verschiedenen Wegen möglich: einmal über die Aktivierung des Extrinsic-Systems, wobei die Schädigung der Endothelzellen durch Antikörper und Komplement im Vordergrund steht, zum andern durch

eine direkte Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren (vor allem des HAGEMAN-Faktors) durch AG-AK-Komplexe.

Um Gerinnungsvorgänge, die bei der Abstoßung von transplantierten Organen offensichtlich mitbeteiligt sind, zu beeinflussen, wendete neben P. KINCAID-SMITH auch D.R. KAHN (53, 54) eine Antikoagulantientherapie mit Heparin nach klinischer wie nach experimenteller Herztransplantation an. Drei Patienten mit Herztransplantaten erhielten neben einer Azathioprin- und Prednison-Therapie ab dem 4. postoperativen Tag alle 8 Stunden 100 mg Heparin i.v. über 4 - 6 Wochen, anschließend das Cumarinderivat Warfarin Natrium, wobei sich die Thromboplastinzeit als Nachweis der Cumarin-Behandlung bei 20 % - 30 % des Normalwertes bewegte. Mit dieser Therapie konnte KAHN gute Erfolge aufweisen: 2 der Patienten lebten über 15 Monate ohne jegliche Beeinträchtigung der Herzfunktion und Myokarddurchblutung. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang auch, daß in diesem Zeitraum in beiden Fällen keine Anzeichen für eine akute oder chronische Abstoßung zu beobachten waren, obwohl nach den Untersuchungen von TERASAKI eine Histoinkompatibilität über ein Antigen des HLA -Systems jeweils vorlag. Während ein Patient zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ein normales Leben führte, starb der andere an einer nicht beherrschbaren Sepsis, hervorgerufen durch eine rezidivierende Infektion mit Pseudomonas-Bakterien. Die histologische Untersuchung des Herzens zeigte außer vereinzelt Myokardfibrosen keine pathologischen

Befunde; es wurden keine für die chronische Abstoßung so charakteristischen Intimaverdickungen gefunden. Während in diesen Fällen eine Antikoagulantientherapie offenbar dazu beigetragen hat, durch chronische Abstoßung bedingte Gefäßveränderungen zu verhindern, führte sie jedoch beim 3. Patienten, der mehrere Abstoßungskrisen durchmachte und nach 10 Monaten an einer akuten Abstoßung starb, zu keinem Erfolg. Auch die Ergebnisse, die D.R. KAHN nach experimenteller heterotoper Herztransplantation bei Schweinen und Affen mit Antikoagulantientherapie erhielt, weisen darauf hin, daß Heparin in die Vorgänge bei der Transplantatabstoßung eingreift (53). So offenbart der Vergleich zwischen 18 transplantierten Schweineherzen ohne Behandlung und derselben Anzahl mit einer zusätzlichen Heparin-Therapie deutliche Unterschiede in Bezug auf Myokarddurchblutung, Höhe der R-Zacke und histologischen Befund. Die Durchblutung der transplantierten Herzen, gemessen an der Aufnahme von i.v. verabreichtem ^{131}Ce , nahm zwar bei beiden Gruppen in der postoperativen Phase ab, dieser Abfall war bei dem Kontrollkollektiv wesentlich ausgeprägter, so daß diese Herzen bereits am 7. Tag nach der Operation kein ^{131}Ce mehr speicherten, während die ^{131}Ce -Aufnahme durch die Heparin-behandelten Transplantate noch am 9. postoperativen Tag auf eine ausreichende Myokarddurchblutung hinwies. Entsprechend zeigte das EKG der Heparin-behandelten Schweineherzen über den gesamten postoperativen Verlauf höhere QRS-Komplexe, als sie bei den Transplantaten der Kontrollgruppe gefunden wurden. Auch die histologischen

Befunde lassen sich mit diesen Ergebnissen in Einklang bringen. D.R. KAHN fand bei den Heparin-behandelten Herzen eine deutliche zeitliche Verzögerung der zellulären Infiltration mit immunkompetenten Zellen, allerdings ließen die beobachteten Gefäßveränderungen keine eindeutige Differenzierung zwischen den Heparin-behandelten und den Kontrollherzen zu. Durch Thromben verursachte Gefäßobstruktionen konnten in beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit nachgewiesen werden. Die Tatsache, daß bei beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit hyaline Plättchenthromben und Fibrinniederschläge in den Gefäßen der Transplantate nachzuweisen waren, die Intensität der Abstoßungsreaktion jedoch bei der Heparin-behandelten Gruppe deutlich vermindert war, weist zumindest bei der akuten Abstoßung eher auf einen zusätzlichen immunsuppressiven Effekt des Heparins hin als auf seine Wirkung als gerinnungshemmende Substanz. H.E. TAYLOR und C.F. CULLING (136) fanden, daß Heparin die zytopathische Wirkung sensibilisierter Milzzellen auf target L-strain Fibroblasten neutralisiert. Offensichtlich verhindert Heparin dabei die Aggregation von Immunzellen dadurch, daß es die Oberflächenladung und damit die "Klebrigkeit" dieser Zellen verändert. In Tierexperimenten stellten B. HALPERN et al. (46) fest, daß verabreichtes Heparin die Entwicklung einer experimentell erzeugten Immunnephritis verhindert, möglicherweise über eine Inaktivierung von Komplement, d.h. Komplement würde überhaupt nicht oder nur vorübergehend an Antigen-Antikörper-Komplexe gebunden. Ähnliche Ergebnisse berichtet J. KLEINERMANN (60) von seinen

Experimenten mit experimenteller Nephritis bei Kaninchen. Demgegenüber wies M. LIPPMANN (73) nach, daß Heparin die zellständigen Antigene blockiert und damit die Bildung eines AG-AK-Komplexes verhindert. Obwohl die Untersuchungen vorstehend genannter Autoren darauf hinweisen, daß Heparin in den Ablauf einer Immunreaktion eingreift, ist der tatsächlich vor sich gehende Mechanismus noch nicht restlos geklärt. D.R. KAHN stellte zwar bei seinen experimentellen Transplantationen eine günstige Wirkung des Heparins auf die Transplantatfunktion fest, gibt jedoch nicht an, inwieweit dieser Effekt auf die Verlängerung der Überlebenszeit sich auswirkte. Bei unseren Untersuchungen ließ sich ein günstiger Effekt des verabreichten Heparins auf die Überlebenszeit der Transplantate nicht sicher nachweisen. Die Herzen lebten zwar um durchschnittlich 2,4 Tage länger als die Kontrollgruppe, jedoch ist diese Verlängerung der Funktionsdauer eher auf die zusätzlich durchgeführte Azathioprin-Behandlung zurückzuführen, zumal E. GAMS (38) mit einer Monotherapie dieses Medikamentes ähnliche Ergebnisse erzielen konnte. Während D.R. KAHN bei seinen Tierversuchen mit einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht bzw. 9 mg/kg Körpergewicht Depot-Heparin arbeitete, verabreichten wir unseren Versuchstieren 4 mg/kg Körpergewicht. Die Gabe von 4 mg/kg K.G. Depot-Heparin gilt als Richtdosis für die klinische Anwendung einer Antikoagulantientherapie (48). Eine Begründung einer bis zu dreifach erhöhten Heparin-Dosis,

wie sie der therapeutisch angewendeten entspricht, gibt D.R. KAHN nicht an, jedoch ist naheliegend, daß er damit den immunsuppressiven Effekt des Heparins nach Transplantation erhöhen wollte. Die bei unseren Versuchen ermittelte, nur geringgradig erhöhte Überlebenszeit der Transplantate deutet darauf hin, daß bei der von uns gewählten Dosierung dieser Effekt nicht genügend wirksam wurde. Die Effektivität der Heparin-Therapie kontrollierten wir mit der Thrombinzeit. Diese Bestimmungsmethode hat sich im klinischen Bereich bei der Überwachung einer mit Heparin durchgeführten Antikoagulantienbehandlung bewährt (48). Die vor der Antikoagulantientherapie erhaltenen Thrombinzeitwerte von durchschnittlich $20,94 \pm 5,23$ sec entsprechen in etwa den Ergebnissen von D. HAAK (44), der Thrombinzeit-Kontrollwerte von $17,7 \pm 0,7$ sec fand. Nur bei einem Teil aller Bestimmungen war die Thrombinzeit nach Einsetzen der Heparin-Therapie deutlich verlängert und damit eine Wirkung des Heparins über 24 Stunden feststellbar. Über den Wirkspiegel von Heparin-Depotpräparaten bei Hunden liegen bisher in der Literatur keine Ergebnisse vor. Wir konnten an Thrombinzeit-Profilstudien über 24 Stunden bei 4 Versuchstieren zeigen, daß sich nach einmaliger Heparin-gabe nur bei einem Hund ein relativ hoher Wirkspiegel auf etwa das Dreifache des Normalwertes einstellte, während die einzelnen Thrombinzeit-Profile in den anderen Fällen durch innerhalb von kurzen Zeitabschnitten stark differierende Werte charakterisiert

waren. Ob diese Inkonstanz der Thrombinzeitwerte auf veränderte Resorptionsbedingungen am Applikationsort des Heparin-Depots oder auf eine Ungenauigkeit der Nachweismethodik selbst beruht, konnte nicht geklärt werden. In diesem Zusammenhang weist R. MARX (90) darauf hin, daß die Bestimmung der Thrombinzeit bei Hunden nicht immer einen exakten Nachweis einer effizienten Heparin-Behandlung liefert, da durch die bei dieser Tierspezies verbreitete verstärkte Hämolyse-bereitschaft des Blutes sowie durch die erhöhte Thrombocytenlabilität eine Verfälschung der Werte eintreten kann.

Während die Untersuchungen von P. KINCAID-SMITH (58), D.R. KAHN (54) und R. MC MILLAN (94) auf einen günstigen Effekt des Heparins oder anderer Antikogulantien auf das Transplantatschicksal bei der akuten und chronischen Abstoßung hinweisen, stehen bezüglich der Heparin-Wirkung bei hyperakuter Abstoßung die Aussagen von A. MC DONALD et al. (86) denen von M. SLAPAK et al. (129) gegenüber. Nach den Ergebnissen von A. MC DONALD wurden sensibilisierten Hunden verpflanzte Nieren, die mit 4 mg/kg K.G. Heparin behandelt wurden, im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltransplantaten nicht hyperakut abgestoßen. Die nach einigen Tagen eingetretene zelluläre Infiltration der Organe mit immunkompetenten Zellen trug den Charakter einer akuten Abstoßung. Dagegen fand M. SLAPAK et al. (129) keine Verzögerung oder gar Verhinderung der hyperakuten Abstoßung von Kaninchen- und Schweinenieren durch

Empfängerhunde bei der zusätzlichen Gabe von Heparin. Auch im histologischen Bild ergaben sich keine Unterschiede zwischen den unbehandelten und den mit Heparin behandelten Xenotransplantaten. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang auch das Ergebnis M. SLAPAKS in einer Versuchsreihe am selben Modell (129), wobei die Empfängertiere mit Arvin, einem Viperngift, vorbehandelt wurden. Arvin zerstört Plasmafibrinogen vollständig, so daß das Blut ungerinnbar wird. Auch mit dieser Behandlung ließ sich keine Verzögerung der hyperakuten Abstoßung herbeiführen. Auch H.J. BOEHMIG et al. (15) berichten, daß nach Arvin-Behandlung Schweinenieren von Empfängerhunden in gleicher Zeit wie die nicht behandelten Kontrolltransplantate abgestoßen wurden.

Zusammenfassend: Nach dem heutigen Stand der Untersuchungen kann als gesichert gelten, daß intravasale Gerinnungsprozesse im Zusammenhang mit der Abstoßung von transplantierten Organen ablaufen. Diese Vorgänge sind an die Anwesenheit von aktiviertem Komplement bzw. von AG-AK-Komplexen gebunden und lassen sich demzufolge in Abstoßungsprozesse sekundärer Art einordnen. Da es mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden immunsuppressiv wirksamen Medikamenten nicht gelingt, die Immunantwort des Transplantatempfängers vollständig zu unterdrücken, erscheint eine zusätzliche Therapie zur Beeinflussung der sekundären Abstoßungsmechanismen sinnvoll. Dabei steht die Verhinderung von Fibrinab-

scheidungen und Thrombocytenaggregationen in den Gefäßen der Transplantate, die zu einer erheblichen Einschränkung der Blutversorgung führen und damit neben der rein immunologisch verursachten Schädigung durch zirkulierende oder zellständige Antikörper eine zusätzliche Beeinträchtigung der Transplantatfunktion herbeiführen, im Vordergrund. Eigene Untersuchungen haben zwar ergeben, daß eine zusätzlich durchgeführte Behandlung mit Heparin die Überlebenszeiten von allogenen Hundeherztransplantaten nicht statistisch signifikant verlängert hat, jedoch scheint eine Antikoagulantientherapie insbesondere während der Abstoßungskrise von transplantierten Organen, wie sie P.K. CAVES et al. (22) nach klinischer Herztransplantation durchführten, angezeigt, um eine durch Gefäßobstruktionen verursachte Minderversorgung in dieser Phase weitgehend auszuschalten und dadurch eine vergrößerte Zeitspanne für den wirkungsvollen Einsatz einer erhöhten Dosis von Immunsuppressiva zu gewinnen. Inwieweit eine kontinuierlich durchgeführte Antikoagulantientherapie die bei der chronischen Form der Abstoßung entstehenden Gefäßveränderungen im Transplantat verhindern kann, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

II. RELEVANZ DER BESTIMMTEN PARAMETER FÜR DIE DIAGNOSE DER ABSTOSSUNG

1. EKG

Der vor allem in der unbehandelten Gruppe A in den

letzten 5 Tagen vor Abstoßung deutlich gewordene progressive Abfall der Spannung der R-Zacken (Abb. 5) weist auf eine verminderte intraventriculäre Erregungsausbreitung hin. Dieser Befund läßt sich wahrscheinlich auf die Ausbildung eines interstitiellen Ödems in der Kammermuskulatur als Folge der durch die Immunvorgänge gestörten Permeabilität der Kapillaren und der Unterbrechung der Lymphwege wie auch auf die Infiltration des Myokards mit mononukleären Zellen zurückführen. Einen mit der Abstoßung der Transplantate koinzidenten Spannungsabfall stellten auch N.P. DEPAS-QUALE et al. (31), F. JIN (52), R.R. LOWER (77), E. MATEJICEK et al. (91), H. MEISNER (95), S.F. SAYEGH et al. (115), S.A. WESOŁOWSKI (144) in Tierexperimenten fest. Die Spannungsverläufe in der Gruppe B zeigten in den letzten Tagen vor Funktionsverlust wenig Tendenz abzufallen, ein Befund, der auch in den Ergebnissen von E. GAMS (30) nach Monotherapie (ALG, Azathioprin) von heterotop cervical transplantierten Herzen deutlich wird. Das würde bedeuten, daß die immunsuppressive Behandlung einen Spannungsabfall in dem Ausmaß, wie er in Gruppe A auftrat, verhindert hat. Allerdings ist zu bemerken, daß die bei einzelnen Hunden recht deutlichen Spannungsabfälle der Gruppe B in der Abbildung durch die Mittelwertberechnung überdeckt sind, so daß sich eine Abstoßungsdiagnose auch bei den behandelten Transplantaten aus dem Spannungsabfall unschwer erstellen läßt. C.N. BARNARD (6), D.A. COOLEY (29) und R.R. LOWER (74) stellten übereinstimmend fest,

daß auch nach klinischer Herztransplantation ein Abfall der R-Zacke den einzig praktisch verwendbaren Indikator für eine beginnende Abstoßungskrise darstellt, während P.K. CAVES (22) einen Abfall der Spannung im Elektromyogramm des rechten Vorhofs für zusätzliches, zuverlässiges Abstoßungskriterium hält. Bei den chronisch verlaufenden Formen der Abstoßung stehen jedoch nach der Ansicht von C.N. BARNARD (6) weniger die Niedervoltage als Veränderungen der T-Welle und ST-Senkungen als Ausdruck einer fortschreitenden Myokardischämie im Vordergrund.

Die Tatsache, daß in der Gruppe A während des gesamten postoperativen Verlaufs höhere Absolutwerte der R-Zacken-Spannungen auftreten, läßt sich möglicherweise darauf zurückführen, daß in dieser Serie wesentlich größere Spenderherzen verwendet worden waren als in der behandelten Gruppe B.

Die Herzfrequenz zeigte bei unseren Untersuchungen nur einen geringen diagnostischen Wert für die Abstoßung. Sie blieb im Großteil der Fälle bis zum Funktionsverlust der Transplantate konstant, was auch N.P. DEPASQUALE et al. (31) und R.B. VANDERBEEK (141) in ihren Untersuchungen nachwiesen. So konnten wir die Ergebnisse von E. GAMS (38), S.F. SAYEGH (115) und J.K. CROSBY (30), nach denen eine fortschreitende Abnahme der Schlagfolge ein typisches Zeichen der Abstoßung darstelle, nicht bestätigen. Wir fanden im Gegensatz

dazu entsprechend der Arbeit von F. JIN (52) bei 3 Versuchstieren eine Zunahme der Herzfrequenz in den letzten Tagen vor der Abstoßung. Ein anderes finales Ereignis stellte eine in 25 % der Fälle auftretende, meist durch einen Kammerrhythmus bedingte Bradykardie dar, die in einigen Fällen mit Arrhythmien verbunden war. Die Ursache für diese finale Rhythmusstörung liegt in der zu diesem Zeitpunkt ausgeprägten immunologischen Zerstörung des Myokards, die auch das Erregungsleitungszentrum des Herzens mit einbezieht. C.P. BIEBER et al. (12) berichten, daß während der akuten Abstoßungskrise von allogenen Hundeherztransplantaten auch die spezifische Muskulatur des Erregungsleitungssystems von besonders dichten Infiltrationen aus Lymphocyten durchsetzt ist. Er stellte dementsprechend bei 12 von 20 Hunden vor allem finale A-V-Blockierungen 1. und 2. Grades neben anderen Störungen des Erregungsleitungssystems fest. R.R. LOWER (77) fand, daß 58 % der orthotopen Herztransplantate mit der Abstoßungskrise einhergehende Arrhythmien aufwiesen. Bei 34 % trat eine Bradykardie mit Sinus- oder Kammerrhythmus oder Perioden von Asystolien auf, während A-V-Blocks mit Adams-Stokes-Anfällen (intraventriculäre Leitungsstörungen) weniger häufig waren.

Eine sichere Beurteilung des augenblicklichen Funktionszustandes des Transplantates durch Auswertung der qualitativen EKG-Veränderungen ließ sich nach unseren Ergebnissen nur in sehr geringem Maße durchführen, da sich in der postoperativen Phase kaum

vergleichbare EKG-Verlaufsformen ergeben haben. ST-Hebungen, die unmittelbar postoperativ aufgetreten sind, lassen sich durch die Ischämie der Herzen während der Transplantation erklären. Desgleichen deutet auch die Umkehr der T-Welle innerhalb der ersten 72 Stunden, wie sie auch von R.B. VANDERBEEK et al. (141) und N.P. DEPASQUALE (31) in diesem Zeitraum beobachtet wurden, auf ischämiebedingte Repolarisationsstörungen in den Ventrikeln hin. Dagegen weisen ST-Senkungen, die am 3. postoperativen Tag im EKG-Bild überwiegen, auf erste entzündliche Veränderungen des Epicards und der epicardnahen Myokardschichten hin. In den letzten Tagen vor Abstoßung kamen im Gegensatz zu den Ergebnissen von N.P. DEPASQUALE (31) neben normalen ST-Strecken und ST-Hebungen am häufigsten ST-Senkungen vor. Diese Veränderungen, wie auch in manchen Fällen gefundene überhöhte negative T-Wellen, sind wahrscheinlich Zeichen einer hauptsächlich durch Gefäßveränderungen hervorgerufenen Myokardischämie.

2. Blutwerte

a. Hämoglobin

Der deutliche Anstieg der Hämoglobinkonzentrationen in beiden Gruppen am 1. postoperativen Tag läßt sich darauf zurückführen, daß die Versuchshunde während der Nacht ohne Flüssigkeitszufuhr blieben und die Blutproben am Morgen dieses Tages vor der Gabe von

Infusionen abgenommen wurden. Im weiteren postoperativen Verlauf unterscheiden sich die Hämoglobinkonzentrationen in den Gruppen A und B nur wenig. Lediglich vom 5. - 8. postoperativen Tag läßt sich bei der immunbehandelten Gruppe ein stärkerer Abfall des Hämoglobins bis auf 77 % des präoperativen Ausgangswertes beobachten, der wahrscheinlich durch das verwendete Azathioprin bedingt ist. Es ist bekannt, daß längere Medikation mit Azathioprin auf Grund seiner allgemeinen knochenmarksdepressiven Wirkung leichte Hb-Abnahmen bzw. Anämien hervorrufen kann (32). G. KÖLLE (63) gibt an, daß diese Anämisierung jedoch relativ selten ist; die von ihm und auch von Th. DUME und W. PÖTTGEN (35) geäußerte Feststellung, daß die Schädigung der Erythrocyten mit einer Tendenz zur Hyperchromasie und Makrovolämie einhergehe, ließen sich in unseren Befunden nicht bestätigen. Wir konnten lediglich bei 2 Versuchstieren eine mäßige Anisocytose der Erythrocyten feststellen. Eine weitere Möglichkeit für die niedrigen Hämoglobinwerte in der Gruppe B bestünde in durch die Heparinbehandlung induzierten inneren Blutungen, die nach HIEMEYER et al. (48) in etwa 25 % der Fälle auftreten.

b. Leukocyten

Der am 1. postoperativen Tag in beiden Gruppen deutlich werdende Leukocytenanstieg bis auf 113 % des Ausgangswertes wird als Folge des Operationstraumas gewertet (13). Im anschließenden postoperativen Zeitraum wird

das weiße Blutbild durch mehr oder minder ausgeprägte Leukocytosen beherrscht, die sich in Gruppe A bis zum Funktionsverlust der einzelnen Transplantate fortsetzen, während die Leukocytenwerte der zwei längsten Überleber aus Gruppe B am 9. bzw. 11. postoperativen Tag bereits deutlich unter dem präoperativen Kontrollwert liegen. Für die konstant hohen Leukocytenzahlen in Gruppe A und B kommen einmal zirkumskripte lokale Infektionen der Operationswunde im Bereich der Halstasche in Betracht, die nur bei 30 % der Versuchstiere gänzlich vermieden werden konnten. Zudem könnte die Reaktivierung von latenten Infekten, die durch die Voruntersuchung der Hunde nicht erfaßt werden konnten, bei einem Teil der Tiere eine Rolle spielen. Die Tatsache, daß bei einigen Hunden der behandelten Gruppe B im postoperativen Verlauf eine massive Leukocytendepression auftrat und außerdem die Zahl der stabkernigen Granulocyten dieses Kollektivs deutlich unter der aus der Kontrollgruppe liegt, läßt eine wirkungsvolle Proliferationshemmung des blutbildenden Gewebes und damit auch der immunkompetenten Zellen durch Azathioprin vermuten, wie sie auch von G. KÖLLE (63), D. GEBAUER (39), W. HUNSTEIN et al. (50) und D.M. HUME et al. (49) beschrieben wird.

In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung lassen sich in beiden Gruppen finale Leukocytosen nachweisen, die allerdings in der Gruppe B einen ausgeprägteren Verlauf (Abb. 7, Tab. 4) nehmen. C.N. BARNARD (6) und D.A. COOLEY (29) fanden bei Abstoßungskrisen von menschlichen

Herztransplantaten eine Proliferation der weißen Blutzellen, die durch immunologisch induzierte Entzündungen wie z.B. Endocarditiden oder Arteriitiden im Transplantat (62) als Ausdruck "unspezifischer Sequenzprozesse" hervorgerufen worden sein kann. Auf Grund der o.g. interkurrenten Infektionen, die eine Interferenz mit abstoßungsbedingten Veränderungen der Leukocytenzahlen wahrscheinlich machen, konnten wir die Befunde von C.N. BARNARD und D.A. COOLEY nicht sicher bestätigen.

c. Lymphocyten

Das Verhalten der Lymphocytenzahlen, die in beiden Gruppen innerhalb der ersten vier postoperativen Tage einen deutlichen Anstieg bis auf 173 % des Kontrollwertes aufweisen, läßt sich entsprechend den Ergebnissen von H.R. BIERMAN (13) ebenfalls als operationsbedingte Streßreaktion erklären. Möglicherweise ist die Lymphocytenproliferation in dieser frühen postoperativen Phase auch als Ausdruck einer beginnenden zellulären Abstoßung des als Fremdorgan identifizierten Transplantates zu werten (139). Während in Gruppe A die Lymphocyten bis zum Funktionsverlust der einzelnen Transplantate unauffällige Zellzahlen aufweisen, liegen sie bei der mit Azathioprin behandelten Gruppe in einem konstant niedrigeren Bereich von durchschnittlich 75 % des Ausgangswertes (Tab. 5). Diese leichte Lymphocytendepression läßt sich vornehmlich auf die allgemeine toxische Wirkung des Azathioprins auf das Knochenmark zurückführen.

ren (39, 49, 50). In den letzten Tagen vor Funktionsverlust lassen sich in beiden Gruppen im Zusammenhang mit der akuten Abstoßungskrise Lymphocytosen nachweisen, die allerdings nur in Gruppe A signifikanten Charakter haben. Da jedoch diese Veränderungen der Lymphocytenzahlen ausschließlich finale Ereignisse darstellen, läßt sich ihnen ein nur geringer diagnostischer Wert für die frühzeitige Erkennung einer Abstoßungskrise zuschreiben.

d. Thrombocyten

Der in der unbehandelten Gruppe A beobachtete signifikante Thrombocytenabfall am 5. Tag vor Funktionsverlust der Transplantate stellte in unseren Untersuchungen den ersten Hinweis auf eine beginnende Abstoßungskrise dar. Wie bereits oben erwähnt (S. 4 , S.80), wies J. MOWBRAY (97) einen mit dem Beginn der Abstoßungskrise von Nieren- und Herztransplantaten einhergehenden Thrombocytenabfall im peripheren Blut nach, der Ausdruck einer massiven Bindung dieser Blutzellen im Transplantat ist. Er wertet ihn deshalb als frühzeitigen und brauchbaren Indikator für eine drohende Abstoßungskrise. Die von J. MOWBRAY erhobenen Befunde bestätigt auch E. GAMS (38), der nach heterotoper Herztransplantation signifikante Thrombocytenabfälle bei den mit Azathioprin behandelten Versuchstieren am 4. Tag und bei den mit ALS behandelten Hunden am 3. Tag vor der Abstoßung fand. Auch J.S. RØ (110) berichtet von einem mäßigen Abfall der Thrombocyten und Gerinnungs-

faktoren im Zusammenhang mit Abstoßungskrisen nach experimenteller heterotoper Herztransplantation. Ähnliche Befunde erhob D.R. KAHN (54) nach klinischer Herztransplantation. Bei einem Patienten fiel die Thrombocytenzahl, die vorher auf einem konstanten Niveau von 150 000 Zellen/mm³ lag, plötzlich auf 80 000. Gleichzeitig entwickelten sich deutliche klinische Zeichen einer Abstoßungskrise. Vier Tage nach dem Behandlungsbeginn der Krise waren die Thrombocyten wieder auf den Normalwert angestiegen.

3. Enzymaktivitäten

In dem Bemühen, ein möglichst breites Spektrum an klinisch erfaßbaren und frühzeitig auf eine Transplantatabstoßung reagierenden Parametern zu finden, wurden auch Enzymaktivitäten, vor allem mit herzspezifischem Charakter, von mehreren Autoren am Hund (4, 24, 25, 71, 119) sowie am Menschen (6, 29, 34, 74, 128, 133) untersucht. Morphologische Befunde über akute Abstoßungsreaktionen von Herztransplantaten ergaben disseminierte Myozytolyseherde sowie Herzmuskelnekrosen (66), die sich über Veränderung oder Aufhebung der Zellpermeabilität als Enzymanstiege im peripheren Blut äußerten. Diesen Enzymveränderungen schreibt R.R. LOWER (74) besonders dann eine eminente diagnostische Bedeutung zu, wenn

im Verlauf einer Abstoßungskrise intraventriculäre Erregungsleitungsstörungen eine exakte Bestimmung der Höhe der R-Zacke im EKG als bisher einzig gültigem Abstoßungskriterium unmöglich macht. Die diagnostische Verwertbarkeit von herzspezifischen Enzymen, wie CPK und LDH-Isoenzymen für die frühzeitige Erkennung einer Transplantatabstoßung ist heute noch umstritten. Während D.A. COOLEY et al. (29) und R.R. LOWER (80) einen signifikanten Anstieg der LDH-Isoenzyme 1 und 2 sowie dem Band 1 der CPK im Zusammenhang mit einer beginnenden Abstoßungskrise feststellen, weisen N.E. SHUMWAY (128) und E.B. STINSON (133) darauf hin, daß eine Erhöhung der LDH-Isoenzyme 1 und 2 sowie der CPK relativ spät, wahrscheinlich schon in einer weit fortgeschrittenen Phase der Abstoßung aufträte und so für die frühzeitige Erkennung einer Abstoßungskrise bei orthotoper Herztransplantation nutzlos sei. C.N. BARNARD (6) und J.P. CACHERA (19) betonen zudem, daß hohe Gaben von Immunsuppressiva wie Imuran, Cortisol oder ALG den diagnostischen Wert von Enzymaktivitätserhöhungen erheblich beeinträchtigen. Aus diesem Grunde verzichteten O. BACHMANN (3) und F. LARGIADER (71) auf jegliche Immunsuppression bei ihren Experimenten, um möglichst unverfälschte Werte zu erhalten. In unseren Versuchen ergeben sich zumindest in der frühen postoperativen Phase keine eindeutigen Unterschiede im Verhalten der Enzymaktivitäten der unbehandelten und der Azathioprin-Heparin-behandelten Gruppe. In beiden Kollektiven steigen die

CPK, LDH, GOT und ALD am 1. postoperativen Tag ~~st~~ill an. Während Aktivitätserhöhungen dieser Art vor allem nach Operationen am offenen Herzen oder orthotopen Herztransplantationen zu beobachten und auf pathophysiologische Veränderungen während der extrakorporalen Zirkulation zurückgeführt werden (33), sind beim heterotop transplantierten Herzen, bei dem der Empfängerorganismus relativ unbeeinflusst bleibt, wahrscheinlich ischämiebedingte Permeabilitätsstörungen des Transplantates für Enzymveränderungen verantwortlich zu machen. Postoperativ auftretende Aktivitätsveränderungen durch operative Manipulationen am Herzen selbst werden von den Autoren verschieden beurteilt. R.S. FRASER et al. (37) und J.W. QUINN et al. (101) nehmen an, daß Operationen am Herzen ein Myokardtrauma hervorrufen, das in direktem Zusammenhang mit Enzymerhöhungen steht. Dagegen liegen nach E. KUHN et al. (69) einem Aktivitätsanstieg an den ersten postoperativen Tagen nicht die direkte traumatische Schädigung des Herzmuskels zugrunde, sondern die indirekt durch Schädigung von Gefäßkapillaren verursachten Nekrosen. Für diese Theorie spricht, daß in unseren Versuchen die Enzymaktivitäten unmittelbar postoperativ noch nicht erhöht sind. Ähnliche Ergebnisse berichtet auch K.A. ROSENKRANZ nach experimenteller traumatischer Schädigung des Herzmuskels bei Kaninchen (112). In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung verhalten sich die Enzymaktivitäten der unbehandelten Gruppe und der

mit Azathioprin behandelten Gruppe nicht einheitlich. Dies gilt vor allem für die CPK. Die Creatinphosphokinase ist als herzmuskelspezifisches Enzym bekannt und nach T.O. KLEINE (59) im Herzmuskel größtenteils im Cytoplasma vorhanden, während sie im Skelettmuskel auch im Zellkern vorkommt. Entsprechend den Ergebnissen von O. BACHMANN (3), F. LARGIADER (71) und H. MEISNER et al. (95) nach experimenteller Herztransplantation wie den Ergebnissen von M. CLAUVEL (25), J.P. CACHERA (20), R.R. LOWER (80) und K. SCHWARTZ (119) nach orthotoper Herztransplantation ist die CPK in der unbehandelten Gruppe in den letzten Tagen vor Abstoßung signifikant erhöht. Ein völlig differentes Verhalten zeigen dagegen die CPK-Werte der immunbehandelten Gruppe, die zwar am 5. und 4. Tag vor Abstoßung hohe Aktivitäten aufweisen - auf Grund der großen Streubreite der Werte sind diese jedoch nicht signifikant -, dann aber bis zum Tag der Abstoßung progressiv abfallen. C.N. BARNARD (6) berichtet zwar, daß er bei seinen Patienten ebenfalls keine CPK-Erhöhungen während der Abstoßungskrisen feststellen konnte, jedoch muß dieses abnorme Verhalten der CPK als Einzelbefund gewertet werden, der im Augenblick nicht schlüssig erklärt werden kann, zumal die Enzymaktivitäten der übrigen gemessenen Enzyme zu diesem Zeitpunkt deutlich ansteigen.

Aus den Aktivitätsmessungen der gesamten LDH ergeben sich keine besonders eindeutigen Hinweise auf eine beginnende Abstoßung. Zwar steigen die LDH-Werte am Tag des Funktionsverlustes an, signifikant ist der Aktivitätsanstieg jedoch nur in der immunbehandelten Gruppe B. Ähnliche Befunde berichtet O. BACHMANN (3), der am 2. Tag vor Abstoßung erhöhte LDH-Aktivitäten beobachtete. Auf Grund der großen Streubreite der Einzelwerte resultierte jedoch daraus keine Signifikanz. Bemerkenswert war, daß in Gruppe A und B am 5. bzw. 4. und 3. Tag vor Abstoßung signifikant hohe LDH-Werte vorlagen, während die Thrombocyten zu diesem Zeitpunkt signifikant abfielen (Tab. 8). Der Thrombocytensturz ließe sich entsprechend der Theorie von J. MOWBRAY (97) als Ausdruck einer massiven Bindung dieser Blutzellen im Transplantat erklären. J. WITT et al. (146) und H.D. WALLER et al. (142) fanden eine LDH-Aktivität von 217 mMol Substratumsatz/min bei 10^{11} Thrombocyten, die am Gerinnungsvorgang beteiligt sind. Ebenso konnten KLUGE et al. (61) nachweisen, daß durch Enzymaustritte aus 2 - 3-fach angereicherten Thrombocyten bei der Gerinnung ein 2 - 3-facher Aktivitätsanstieg von LDH, MDH und ALD erfolgte. Diese Untersuchungen könnten darauf hinweisen, daß am 5. bzw. 4. und 3. Tag vor Abstoßung durch einen Thrombocytenzerfall bedingte LDH-Aktivitätserhöhungen gemessen wurden, zumal in beiden Gruppen am 4. bzw. 3. Tag vor Abstoßung Aktivitätsgipfel der

MDH nachweisbar waren, die in Gruppe B eine hohe Signifikanz aufwiesen. J.P. CACHERA (20), D.A. COOLEY (29), R.R. LOWER (88), K. SCHWARTZ (119) bezeichnen das LDH-Isoenzym 1, das der -HBDH entspricht, als einen sehr zuverlässigen Indikator für die frühzeitige Erkennung einer Abstoßungskrise. Diese Ergebnisse konnten in unseren Untersuchungen bestätigt werden. F. LARGIADER (71) sowie O. BACHMANN (3) konnten in ihren experimentellen Untersuchungen demgegenüber während des Stadiums der Abstoßung des transplantierten Herzens keine über den Normbereich erhöhten -HBDH-Aktivitäten feststellen.

Während die MDH in den meisten Organzellen beinahe zu gleichen Teilen in den Mitochondrien und im Cytoplasma lokalisiert ist, kommt sie im Herzmuskel fast ausschließlich im Cytoplasma vor. Permeabilitätsstörungen der Herzmuskelzellen führen dadurch zu ungleich höheren Enzymaktivitäten im peripheren Blutplasma als bei anderen Organen (126). R.J. BING et al. (14) stellten im Koronarsinusblut transplan- tierter Herzen eine erhöhte Aktivität der MDH fest, die sie auf Zellpermeabilitätserhöhungen - bedingt durch metabolische Veränderungen - zurückführten. In unseren Versuchen erwies sich die MDH als wenig verwertbares Abstoßungsdiagnostikum, die Enzymaktivitäten waren lediglich am Tag der Abstoßung leicht erhöht.

Die GOT, zur Diagnostik eines Herzinfarktes routinemäßig verwendet (23), ließ sich nur in Grenzen für eine frühzeitige Erkennung der Transplantatabstoßung heranziehen. Zwar zeigte sich in der immunbehandelten Gruppe bereits am 5. Tag vor Funktionsverlust eine signifikante Erhöhung der GOT-Werte, jedoch ist die Streubreite der Einzelwerte an den folgenden Tagen so hoch, daß nur mehr am 3. und 2. Tag vor Abstoßung bzw. am Tag des Funktionsverlustes selbst eine deutliche GOT-Erhöhung resultierte. So betrachtet, läßt sich im Einzelfall ein erhöhter GOT-Wert nicht als Beweis, sondern nur als zusätzliches Indiz für eine Abstoßung werten. Ähnliche Befunde berichten auch O. BACHMANN (3), F. LARGIADER (71) und M. CLAUVEL (25). Die Tatsache, daß die GOT-Aktivitäten der immunbehandelten Gruppe im gesamten postoperativen Verlauf nicht mehr auf die präoperativen Werte abfallen und ebenfalls in den letzten Tagen vor Abstoßung extrem hohe Streubreiten aufweisen, läßt eine Azathioprin-bedingte Leberschädigung der Versuchstiere vermuten, die mit den abstoßungsbedingten GOT-Aktivitäten interferiert (3, 25).

Die GPT, die als hoch leberspezifisches Enzym hauptsächlich im Cytoplasma der Leberzellen lokalisiert ist, zeigt keine Anstiegstendenz als spezifische

Reaktion auf Abstoßungsvorgänge im Transplantat. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen von F. LARGIADER (71) und O. BACHMANN (3), die ebenfalls keine abstoßungsbedingte GPT-Erhöhung feststellen konnten. Signifikante Aktivitätserhöhungen der GPT, die wir am 3. Tag vor Abstoßung und am Tag der Abstoßung in der immunbehandelten Gruppe nachweisen konnten, liegen wahrscheinlich auch in der lebertoxischen Wirkung des verabreichten Azathioprins begründet (25).

Die ALD ist hauptsächlich im Skelettmuskel lokalisiert, kommt jedoch auch im Herzmuskel, in Leber und Niere sowie in den Erythrocyten vor (117). Dieses Enzym wurde bisher, wohl auf Grund seiner wenig herzspezifischen Eigenschaften, zur Erkennung der Abstoßung von Herztransplantaten kaum verwendet. Lediglich R.J. BING (14) und C. CHIBA (24) stellten fest, daß das transplantierte Herz im Stadium der Abstoßung ALD freisetzt, ohne jedoch quantitative Bestimmungen dieses Enzyms im peripheren Blutplasma zu machen. In unseren Versuchen tritt bei der unbehandelten Gruppe bereits am 5. Tag vor Abstoßung ein signifikanter Aktivitätsanstieg ein, der sich in den letzten Tagen vor Funktionsverlust wiederholt, so daß der ALD etwa der Stellenwert der GOT als Diagnostikum für die Transplantatabstoßung zugewiesen werden kann. Die extremen

Standardabweichungen, die am 5. - 3. Tag vor Abstoßung in der immunbehandelten Gruppe auftraten, sind hauptsächlich durch ein Versuchstier bedingt, das wahrscheinlich auf die toxische Wirkung des Azathioprins mit einer sehr hohen ALD-Freisetzung aus der Leber reagierte. Bekanntlich ist der Leber neben einer hohen GOT- und GPT- Konzentration auch eine hohe Aldolase-Konzentration nachzuweisen, die bei einer massiven Leberzellschädigung ins periphere Blut gelangen kann (117).

V. PERFUSIONSDRUCK- UND KORONARFLUSSMESSUNG IM TRANSPLANTAT

Der Perfusionsdruck im distalen Abschnitt der A. carotis communis der Empfängertiere in Gruppe A lag postoperativ mit Werten von 116,6 und 105,0 mmHg innerhalb eines engen Bereiches. W.G. MANAX et al. (87) haben bei ihren Untersuchungen wesentlich niedrigere Perfusionsdruckwerte gemessen. Sie bewegten sich zwischen 40 - 60 mmHg, während F. JIN (52) einen Perfusionsdruck zwischen 70 und 75 mmHg angibt. Die Meßmethodik wird von beiden Autoren nicht beschrieben.

Im Stadium der akuten Abstoßung von Nierentransplantaten wurde von einer Reihe von Autoren (17, 18, 57, 93, 100) in den Glomerulumschlingen Fibrinogen

bzw. Fibrinablagerungen sowie Thrombocyten-Aggregate und Ansammlungen von polymorphkernigen Leukozyten nachgewiesen, die zu Gefäßverschlüssen und damit zu Verminderung des renalen Blutflusses führten (27, 51, 67). Diese pathophysiologischen Vorgänge zeigen am transplantierten Herzen grundsätzlich dieselbe Charakteristik: Die Endothelzellen vor allem der kleinen Gefäße schwellen an, es kommt zu Fibrin- und Thrombocytenauflagerungen in Form von dicken homogenen Belägen (45), die zu einer deutlichen Einengung des Gesamt-Gefäßquerschnittes der Transplantate führen. Die daraus resultierende Abnahme des koronaren Blutflusses im Transplantat hat D.R. KAHN (53) in seinen Experimenten mit scintigraphischen Methoden nachgewiesen. Er stellte fest, daß die ^{131}Ce -Aufnahme durch allogene Schweineherztransplantate in den letzten Tagen vor Abstoßung steil auf den Nullwert abfiel. Wir konnten mittels des elektromagnetischen Flowmeters ebenfalls eine Abnahme des Koronarflusses um knapp 40 % am 3. Tag vor Abstoßung ermitteln. Zu diesem Zeitpunkt deuteten auch andere Parameter auf eine beginnende Transplantat-Abstoßung hin (ein Abfall der Spannung der R-Zacke auf 5 mV, CPK = 3,95 mU/ml, GOT = 40,1 mU/ml, ALD = 39,7 mU/ml). Weiter ist aus dem veränderten Kurvenbild der Stromvolumenwerte am 3. Tag vor Abstoßung zu ersehen, daß eine Abhängigkeit der Flußkurven von der Transplantat-Aktion nicht mehr stattfindet, d.h. ein solches Herz wäre in orthotoper Position einer ausreichenden Kreislaufarbeit mit Sicherheit nicht mehr gewachsen. Die bei einem anderen Ver-

suchstier am 2. Tag vor Abstoßung aufgetretene Stromvolumenerhöhung auf 700 % des Ausgangswertes ließ sich durch eine ausgeprägte Aorteninsuffizienz erklären. Pathogenetisch steht dabei wahrscheinlich die verminderte Kontraktionskraft des durch immunologische Vorgänge geschädigten Myokards im Vordergrund, das nicht mehr in der Lage ist, in der linken Herzkammer sich ansammelndes Blut auszuwerfen. Das führt zu einer progressiven Zunahme des linksventrikulären Volumens mit anschließender Dilatation des Ventrikels und Ausbildung einer Aorteninsuffizienz, die einen Kurzschlußkreislauf im Transplantat via linker Ventrikel - linker Vorhof - Vorhofseptumdefekt - rechter Vorhof - V. jugularis des Empfängers verursacht. Die Entwicklung dieses Shunts unter teilweiser Umgehung des Koronarkreislaufs beduetet dann eine zusätzliche Minderversorgung des Myokards, was den Untergang der Transplantate noch beschleunigen könnte.

Z U S A M M E N F A S S U N G

- I. Die mittlere Überlebenszeit von heterotop cervical transplantierten Hundeherzen konnte mit einer kombinierten Therapie, bestehend aus Azathioprin und Heparin, auf $9,2 \pm 1,4$ Tage ($n = 10$) verlängert werden. Gegenüber der durchschnittlichen Funktionszeit der unbehandelten Transplantate von $6,8 \pm 0,8$ Tagen ($n = 10$) ergibt diese Verlängerung jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Das bedeutet, daß die Anwendung von Heparin in der von uns verwendeten Dosis von 4 mg/kg K.G./die bei der akuten Abstoßung von Herztransplantaten ohne einen sicheren günstigen Einfluß auf die Hinauszögerung der Abstoßungsreaktion blieb.
- II. Das epicardiale EKG von 20 Transplantaten wurde täglich über zwei epicardiale Elektroden abgeleitet. Eine Abnahme der Spannung der R-Zacke (= Voltage) ergab einen zuverlässigen Indikator für Abstoßungsvorgänge im Transplantat. Die Spannung der R-Zacke der unbehandelten Transplantate nahm dabei kontinuierlich ab, während sie bei den behandelten Transplantaten in den letzten Tagen vor Abstoßung steil abfiel. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes trat bei 50 % der transplantierten Herzen im Zusammenhang mit einer Abstoßungskrise auf, während ST-Strecken und T-Wellen-Änderungen keine eindeutigen Hinweise auf eine Abstoßungsreaktion lieferten. Änderungen

der Herzfrequenz in Form von Bradykardien oder Tachykardien hatten wenig diagnostischen Wert, da sie ausschliesslich finale Ereignisse darstellten.

III. In den letzten Tagen vor Abstossung lagen in beiden Gruppen Leukocytosen vor, die in der Gruppe B weniger ausgeprägt waren und am Tag der Abstossung in dieser Gruppe einen deutlichen Anstieg zeigten. Die Lymphocyten bewegten sich in der Gruppe A im Streubereich des Normalwertes, in der Gruppe B waren leichte Lymphopenien vorhanden. Lymphocytosen traten in Gruppe A am 1. und 2. Tag vor Abstossung, in Gruppe B am Tag der Abstossung auf. Signifikant war der Anstieg der Lymphocyten nur in Gruppe A. In derselben Gruppe war am 5. Tag vor Abstossung ein signifikanter und prognostisch bedeutsamer Thrombocyten-Abfall auf 69% des Ausgangswertes zu verzeichnen.

IV. Von den bestimmten Enzymaktivitäten der CPK, LDH, α -HBDH, GOT, GPT, ALD und MDH stellten die Creatinphosphokinase, die α -Hydroxybutyratdehydrogenase, die Glutamatoxalacetattransaminase und die Fructose-1, 6-diphosphataldolase brauchbare Hilfsmittel für die Sicherung einer Abstossungsdiagnose dar. Sie zeigten bereits am 5. bzw. 3. Tag vor Funktionsverlust signifikante Aktivitätserhöhungen. Die Glutamatpyruvattransaminase war lediglich am Tag der Abstossung in der unbehandelten Gruppe signifikant erhöht, während die Malatdehydrogenase keine signifikanten finalen Aktivitäts-

steigerungen aufwies. Intermittierend erhöhte Enzymaktivitäten der GPT, GOT und ALD in der immunbehandelten Gruppe sind wahrscheinlich der lebertoxischen Wirkung des verabreichten Azathioprins zuzuschreiben.

- V. In den letzten Tagen vor Abstoßung konnten wir in einem transplantierten Herzen eine Reduzierung des Koronarperfusionsvolumens um 39 % sowie eine Verminderung der Kontraktionskraft des Transplantates nachweisen. Gleichzeitig erhöhte sich der Koronarwiderstand um 42 %.

TABELLE 1

ÜBERLEBENSZEITEN DER EINZELNEN TRANSPLANTATE AUS
GRUPPE A UND GRUPPE B

GRUPPE A

ANZAHL	NR.	BEHANDLUNG	FUNKTIONSDAUER
10	21 K	keine	7 Tg.
	HH 14	"	5 "
	HH 27	"	7 "
	HH 29	"	10 "
	HH 31	"	11 "
	HH 39	"	6 "
	HH 47	"	5 "
	HH 49	"	8 "
	HH 50	"	6 "
	HH 54	"	3 "

GRUPPE B

10	HH 69	Imuran u.	13 Tg.
	HH 71	Heparin	11 "
	HH 77	"	9 "
	HH 78	"	5 "
	HH 79	"	6 "
	HH 80	"	8 "
	HH 87	"	5 "
	HH 88	"	5 "
	HH 91	"	19 "
	HH 92	"	11 "

TABELLE 2

SPANNUNGEN DER R-ZACKEN (mV) IM E K G DER TRANSPLANTATE AUS DER GRUPPE A UND B.
DARGESTELLT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s) IN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND IN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG.

ZEIT	n	GRUPPE A	n	GRUPPE B
p.op.	7	x 8,76 s + 2,25 -	10	x 4,46 s + 1,62 -
1 Tg. p.op.	10	x 7,88 s + 1,61 -	9	x 5,42 s + 2,61 -
2 Tg. p.op.	10	x 6,69 s + 0,99 -	10	x 5,34 s + 2,16 -
3 Tg. p.op.	10	x 5,87 s + 1,42 -	10	x 4,91 s + 2,05 -
5 Tg. vor Abstoßung	9	x 9,29 s + 1,90 -	4	x 2,68 s + 1,29 -
4 Tg. vor Abstoßung	7	x 7,83 s + 1,12 -	6	x 2,65 s + 1,77 -
3 Tg. vor Abstoßung	6	x 6,43 s + 1,55 -	6	x 3,25 s + 1,81 -
2 Tg. vor Abstoßung	5	x 5,08 s + 1,19 -	7	x 2,14 s + 0,86 -
1 Tg. vor Abstoßung	4	x 4,76 s + 1,22 -	8	x 2,60 s + 1,92 -

n = Anzahl der Transplantate

TABELLE 3

HÄMOGLOBINKONZENTRATIONEN DER UNBEHANDELTEN GRUPPE A UND DER IMMUNBEHANDELTEN GRUPPE B. DARGESTELLT SIND MITTELWERTE ($\bar{x}$) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s) DER ABSOLUTWERTE (g%) VOM ZEITPUNKT DER OPERATION BIS ZUR ABSTOSSUNG DER EINZELNEN TRANSPLANTATE.
ANZAHL DER HUNDE = n.

ZEIT	n	GRUPPE A	n	GRUPPE B
präop.	10	$\bar{x}$ 14,62 s $\pm$ 0,35	10	$\bar{x}$ 15,08 s $\pm$ 0,67
1 Tg. p.op.	10	$\bar{x}$ 17,16 s $\pm$ 0,69	10	$\bar{x}$ 16,96 s $\pm$ 1,25
2 Tg. p.op.	10	$\bar{x}$ 15,10 s $\pm$ 0,42	10	$\bar{x}$ 13,99 s $\pm$ 1,47
3 Tg. p.op.	10	$\bar{x}$ 14,86 s $\pm$ 0,42	10	$\bar{x}$ 15,04 s $\pm$ 1,39
4 Tg. p.op.	9	$\bar{x}$ 14,51 s $\pm$ 0,42	10	$\bar{x}$ 14,02 s $\pm$ 0,84
5 Tg. p.op.	9	$\bar{x}$ 13,92 s $\pm$ 0,46	10	$\bar{x}$ 13,69 s $\pm$ 0,92
6 Tg. p.op.	7	$\bar{x}$ 13,74 s $\pm$ 0,41	7	$\bar{x}$ 12,39 s $\pm$ 1,22
7 Tg. p.op.	5	$\bar{x}$ 13,03 s $\pm$ 0,25	6	$\bar{x}$ 11,58 s $\pm$ 1,45
8 Tg. p.op.	3	$\bar{x}$ 12,23 s $\pm$ 0,39	6	$\bar{x}$ 11,97 s $\pm$ 1,29
9 Tg. p.op.	2	$\bar{x}$ 13,03 s $\pm$ 0,25	4	$\bar{x}$ 12,45 s $\pm$ 1,05
10 Tg. p.op.	2	$\bar{x}$ 14,25 s $\pm$ 0,75	4	$\bar{x}$ 11,78 s $\pm$ 1,98
11 Tg. p.op.	1	$\bar{x}$ 12,24	4	$\bar{x}$ 12,18 s $\pm$ 2,13
12 Tg. p.op.			2	$\bar{x}$ 11,85
13 Tg. p.op.			2	$\bar{x}$ 11,60
14 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 11,90
15 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 11,10
16 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 10,80
17 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 12,00
18 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 12,30
19 Tg. p.op.			1	$\bar{x}$ 12,30

TABELLE 4

LEUKOCYTEN DER UNBEHANDELTEN GRUPPE A UND DER IMMUN-BEHANDELTEN GRUPPE B.
DARGESTELLT SIND MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER ABSOLUTZAHLEN AN DEN DREI ERSTEN POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG.
DIE ANZAHL DER HUNDE ENTSPRICHT n.

ZEIT	n	GRUPPE A	n	GRUPPE B
präop.	10	x 10 444 s + 983	10	x 10 660 s + 1 408
1 Tg. p.op.	10	x 22 230 s + 1 282	10	x 20 770 s + 2 125
2 Tg. p.op.	10	x 20 830 s + 1 535	10	x 21 320 s + 1 633
3 Tg. p.op.	10	x 20 040 s + 2 030	10	x 18 005 s + 1 826
5 Tg. vor Abstoßung	3	x 20 000 s + 1 000	5	x 15 720 s + 5 650
4 Tg. vor Abstoßung	5	x 17 400 s + 3 472	6	x 13 116 s + 2 807
3 Tg. vor Abstoßung	7	x 17 343 s + 3 005	6	x 13 550 s + 2 790
2 Tg. vor Abstoßung	9	x 19 322 s + 1 773	7	x 16 678 s + 5 285
1 Tg. vor Abstoßung	9	x 16 700 s + 1 293	10	x 16 985 s + 2 809
Tag der Abstoßung	9	x 17 578 s + 1 393	10	x 18 655 s + 3 051

(x) = Mittelwerte

(s) = Standardabweichungen

TABELLE 5

LYMPHOCYTEN DER UNBEHANDELTEN GRUPPE A UND DER IMMUN-BEHANDELTEN GRUPPE B.
DARGESTELLT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s) DER ABSOLUTZAHLEN AN DEN ERSTEN DREI POST-OPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG.
ANZAHL DER HUNDE = n.

ZEIT	n	GRUPPE A		n	GRUPPE B	
präop.	10	x	2 438	10	x	2 225
		s	± 402		s	± 499
1 Tg. p.op.	10	x	1 634	10	x	3 022
		s	± 255		s	± 823
2 Tg. p.op.	10	x	2 274	10	x	4 035
		s	± 386		s	± 929
3 Tg. p.op.	10	x	2 999	10	x	2 807
		s	± 293		s	± 765
5 Tg. vor Abstoßung	7	x	2 559	5	x	2 334
		s	± 641		s	± 265
4 Tg. vor Abstoßung	9	x	1 914	6	x	1 938
		s	± 302		s	± 304
3 Tg. vor Abstoßung	8	x	2 326	6	x	1 987
		s	± 414		s	± 394
2 Tg. vor Abstoßung	9	x	3 111	7	x	1 933
		s	± 412		s	± 532
1 Tg. vor Abstoßung	9	x	2 520	10	x	3 150
		s	± 170		s	± 576
Tag der Abstoßung	10	x	2 061	10	x	3 017
		s	± 231		s	± 777

TABELLE 6

DIFFERENTIALBLUTBILD DER UNBEHANDELTEN HUNDEGRUPPE A. DARGESTELLT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s) DER ABSOLUTZAHLEN VOM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION AN GERECHNET.									
ZEIT	HUNDE- ANZAHL	LEUKOCYTEN	GRANULOCYTEN			LYMPHOCYTEN	MONOCYTEN		
			STAB-,	SEGM.-K.	EOSINOPH.				
präop.	10	x 10 444 s + 983	845 86	6 134 697	565 148	2 438 402	586 164		
1 Tg. p.op.	10	x 22 230 s + 1 282	2 505 301	16 096 1 259	420 126	1 634 255	1 552 193		
2 Tg. p.op.	10	x 20 830 s + 1 535	2 105 353	14 749 1 480	610 209	2 274 386	1 388 296		
3 Tg. p.op.	10	x 20 040 s + 2 030	2 335 306	13 078 1 673	542 282	2 999 293	1 218 215		
4 Tg. p.op.	9	x 19 377 s + 2 324	1 535 223	12 373 1 938	535 134	3 505 687	1 645 319		
5 Tg. p.op.	9	x 19 255 s + 1 537	1 963 401	13 174 1 220	479 108	2 568 357	1 172 266		
6 Tg. p.op.	7	x 17 257 s + 1 267	2 505 634	11 138 789	706 184	2 110 334	1 198 172		
7 Tg. p.op.	5	x 15 100 s + 1 661	1 796 459	10 130 1 248	462 203	1 732 424	954 46		
8 Tg. p.op.	3	x 14 100 s + 2 364	1 787 219	8 498 807	309 67	1 967 783	1 671 858		
9 Tg. p.op.	2	x 15 300 s + 1 500	1 599 81	8 891 255	390 114	2 019 501	2 313 1 071		
10 Tg. p.op.	2	x 13 850 s + 2 250	2 126 194	8 075 2 391	322 0	2 555 462	796 332		
1 Tg. p.op.	1	x 14 300	1 430	10 296	429	1 287	858		

TABELLE 7

DIFFERENTIALBLUTBILD DER IMMUNBEHANDELTEN HUNDEGRUPPE B.
DARGESTELLT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN
(s) DER ABSOLUTZAHLEN VOM ZEITPUNKT DER TRANSPLANTATION
AN GERECHNET.

ZEIT	Anz. d. Hunde		Leuko- cyten	Granulocyten			Lympho- cyten	Mono- cyten
				Stab-,	Segm.k.,	Eos.		
präop.	10	x	10660	521	7215	497	2225	548
		s±	400	400	801	675	499	448
1 Tg.	10	x	20770	1564	14885	307	3022	1122
postop.		s±	2165	1114	3879	228	823	464
2 Tg.	10	x	21320	1299	13675	480	4035	1091
postop.		s±	1633	772	5052	443	929	675
3 Tg.	10	x	18005	1507	12659	389	2807	1135
postop.		s±	1826	841	3799	179	765	841
4 Tg.	10	x	16780	1281	11854	385	2923	805
postop.		s±	6865	771	5226	304	2190	529
5 Tg.	10	x	15380	992	10029	332	3117	1438
postop.		s±	6242	693	4106	335	2247	1383
6 Tg.	7	x	13642	1143	10779	782	1752	888
postop.		s±	5826	869	4507	537	1028	282
7 Tg.	6	x	18542	898	13938	412	1552	1218
postop.		s±	10398	329	7799	69	1044	1202
8 Tg.	6	x	18641	955	14524	275	1646	686
postop.		s±	6407	423	6031	207	1356	443
9 Tg.	5	x	16250	714	12383	205	1924	1009
postop.		s±	10710	383	8947	87	1416	848
10 Tg.	4	x	11388	658	8102	141	1526	659
postop.		s±	5458	290	5941	41	697	488
11 Tg.	4	x	14000	1302	9816	215	1178	715
postop.		s±	8760	1490	7575	0	574	457
12 Tg.	2	x	5850	209	3340	-	1990	184
postop.		s±	1202	211	368	-	2107	165
13 Tg.	2	x	5850	207	4065	95	1282	187
postop.		s±	1909	190	657	70	1240	137
14 Tg.	1		7000	70	4900	-	1820	210
postop.								
15 Tg.	1		7100		5100	71	1845	71
postop.								
16 Tg.	1		7000	70	4900	70	1680	210
postop.								
17 Tg.	1		6800	136	4560	390	1360	220
postop.								
18 Tg.	1		6500	195	4610	390	1040	195
postop.								
19 Tg.	1		8200	164	5560	82	1970	410
postop.								

TABELLE 8

THROMBOCYTEN DER GRUPPE A.
ANGEFÜHRT SIND DIE MITTELWERTE (m) UND STANDARDABWEICHUN-
GEN (s) DER ABSOLUTZAHLEN VOM ZEITPUNKT DER OPERATION BIS
ZUR ABSTOSSUNG DER EINZELNEN TRANSPLANTATE, SOWIE AN DEN
LETZTEN SECHS TAGEN VOR ABSTOSSUNG.

ZEIT		n		ZEIT		n	
präop.	x	204	167	10			
	s +	34	749				
1 Tg. p.op.	x	219	167	10			
	s +	60	656				
2 Tg. p.op.	x	194	167	10			
	s +	16	719				
3 Tg. p.op.	x	183	333	10			
	s +	25	452				
4 Tg. p.op.	x	202	500	9			
	s +	25	122				
5 Tg. p.op.	x	173	333	9	6 Tg. vor	x	176 600 3
	s +	29	359		Abst.	s +	57 900
6 Tg. p.op.	x	141	000	7	5 Tg. vor	x	138 333 3
	s +	13	112		Abst.	s +	26 194
7 Tg. p.op.	x	150	000	5	4 Tg. vor	x	176 000 5
	s +	15	293		Abst.	s +	26 643
8 Tg. p.op.	x	150	000	3	3 Tg. vor	x	187 500 6
	s +	0			Abst.	s +	15 753
9 Tg. p.op.	x	180	000	2	2 Tg. vor	x	207 500 6
	s +	20	060		Abst.	s +	17 946
10 Tg. p.op.	x	172	500	2	1 Tg. vor	x	179 167 6
	s +	22	567		Abst.	s +	26 700
11 Tg. p.op.	x	120	000	1	Tag der	x	152 000 5
	s +	-			Abst.	s +	12 841

TABELLE 9

THROMBINZEITWERTE DER EINZELNEN VERSUCHSTIERE AUS DER GRUPPE B. DARGESTELLT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s) VOM ZEITPUNKT DER OPERATION BIS ZUR ABSTOSSUNG DER EINZELNEN TRANSPLANTATE.

Hund Nr.	Zeit präOp.	1. p.op.	2. p.op.	3. p.op.	4. p.op.	5. p.op.	6. p.op.	7.p.op.	8.p.op.	9.p.op.
HH 69	17,2	19,0	22,3	25,2	23,2	44,0	32,2	25,0	22,4	26,5
HH 71	20,4	22,2	18,5	24,2	26,6	32,2	40,0	25,2	21,7	
HH 77	21,0	18,0	27,0	37,2	28,0	22,0	33,3	37,2	28,2	22,1
HH 78	19,8	26,0	24,2	28,2	39,5	30,4				
HH 79	25,6	21,2	27,0	56,1	40,0	32,2	30,0			
HH 80	13,7	30,0	18,2	23,5	29,9	44,0	29,8	72,2	38,0	
HH 87	17,2	25,2	13,4	16,6	45,1	23,9				
HH 88	24,5	13,2	19,8	65,8	25,1	33,0				
HH 91	30,0	25,6	27,6	40,0	26,8	33,4	35,0	22,1	56,0	22,2
HH 92	13,5	12,0	15,0	57,9	48,8	24,4	18,8	33,0	38,2	20,8
$\bar{x}$	20,29	21,24	21,30	37,47	33,3	31,95	31,3	35,78	34,08	22,9
s +	5,27	5,78	5,12	17,05	9,18	7,58	6,51	18,72	12,94	2,48
n	10	10	10	10	10	10	7	6	6	4

s + 5,23

$\bar{m}$ 20,94, n = 30

TABELLE 2, Forts.

<u>Hund Nr.</u>	<u>Zeit</u> <u>10.p.op.</u>	<u>11.p.op.</u>	<u>12.p.op.</u>	<u>13.p.op.</u>	<u>14.p.op.</u>	<u>15.p.op.</u>	<u>16.p.op.</u>	<u>17.p.op.</u>	<u>18.p.op.</u>	<u>19.p.op.</u>
HH 69	30,4	20,5	27,2	26,0						
HH 71										
HH 77	20,9	21,2								
HH 78										
HH 79										
HH 80										
HH 87										
HH 88										
HH 91	20,1	30,0	35,2	40,1	28,8	16,9	39,0	26,8	25,6	32,0
HH 92	17,9	26,4								
$\bar{x}$	22,33	22,03	31,2	33,05						
s +	5,53	5,72	5,66	9,97						
n	4	4	2	2						

TABELLE 10

C P K - AKTIVITÄTEN DER GRUPPE A UND B AN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml). ANGEFÜHRT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s). n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B	
präop.	x	1,81	x	1,36
	s ±	0,77	s ±	0,51
	n	8	n	9
postop.	x	4,28	x	5,88
	s ±	1,52	s ±	2,60
	n	5	n	7
1 Tg. p.op.	x	13,92	x	11,46
	s ±	3,16	s ±	3,33
	n	9	n	10
2 Tg. p.op.	x	8,86	x	6,88
	s ±	2,12	s ±	2,03
	n	9	n	10
3 Tg. p.op.	x	6,23	x	9,82
	s ±	1,50	s ±	3,03
	n	8	n	10
5 Tg. vor Abstoßg.	x	1,10	x	6,74
	s ±	0,30	s ±	2,91
	n	5	n	4
4 Tg. vor Abstoßg.	x	5,12	x	10,41
	s ±	2,50	s ±	5,00
	n	6	n	6
3 Tg. vor Abstoßg.	x	4,59	x	5,55
	s ±	1,15	s ±	2,85
	n	7	n	6
2 Tg. vor Abstoßg.	x	3,16	x	4,81
	s ±	1,05	s ±	2,38
	n	9	n	6
1 Tg. vor Abstoßg.	x	3,43	x	4,02
	s ±	1,27	s ±	1,53
	n	9	n	9
Tg. der Abstoßg.	x	15,61	x	2,14
	s ±	6,54	s ±	1,17
	n	9	n	7

TABELLE 11

L D H_{gesamt} - AKTIVITÄTEN DER GRUPPEN A UND B SOWIE DER
 α -H B D H - AKTIVITÄTEN DER GRUPPE B AN DEN
 ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN
 FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml).
 ANGEFÜHRT SIND DIE MITTELWERTE (x) UND DIE STANDARDAB-
 WEICHUNGEN (s).
 n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B	α -HBDH der Gruppe B
präop.	x	66,69	46,68	23,41
	s $\pm$	8,64	9,71	7,73
	n	8	9	6
postop.	x	70,87	67,86	34,94
	s $\pm$	7,05	17,43	8,32
	n	5	7	5
1 Tg. p.op.	x	143,17	103,59	42,18
	s $\pm$	26,80	16,19	7,69
	n	9	10	7
2 Tg. p.op.	x	133,60	89,68	38,42
	s $\pm$	39,59	22,60	15,21
	n	9	10	7
3 Tg. p.op.	x	115,18	73,38	38,76
	s $\pm$	41,61	13,03	8,40
	n	9	10	8
5 Tg. vor Abstoßung	x	81,23	42,21	20,65
	s $\pm$	15,02	9,37	13,31
	n	4	5	2
4. Tg. vor Abstoßung	x	108,48	95,16	61,41
	s $\pm$	55,10	38,49	29,80
	n	7	6	4
3 Tg. vor Abstoßg.	x	84,65	171,59	120,38
	s $\pm$	27,10	42,78	45,42
	n	7	6	4
2 Tg. vor Abstoßung	x	74,26	76,10	30,18
	s $\pm$	13,58	18,22	11,56
	n	9	6	5
1 Tg. vor Abstoßung	x	103,47	91,06	41,04
	s $\pm$	40,57	20,98	13,77
	n	9	9	8
Tag der Abstoßung	x	129,12	230,73	84,92
	s $\pm$	28,60	69,40	42,92
	n	9	7	7

TABELLE 12

G O T - AKTIVITÄTEN DER GRUPPEN A UND B AN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml). ANGEFÜHRT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s). n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B
präop.	x	11,72	9,80
	s ±	3,69	0,87
	n	8	9
postop.	x	16,13	10,32
	s ±	2,43	1,60
	n	6	7
1 Tg. p.op.	x	61,41	45,31
	s ±	10,53	6,45
	n	9	10
2 Tg. p.op.	x	79,47	45,37
	s ±	16,80	6,53
	n	9	10
3 Tg. p.op.	x	66,62	60,25
	s ±	17,62	25,32
	n	9	10
5 Tg. vor Abstoßg.	x	37,86	63,38
	s ±	15,14	46,05
	n	3	5
4 Tg. vor Abstoßg.	x	48,59	68,66
	s ±	26,24	32,70
	n	6	6
3 Tg. vor Abstoßg.	x	52,48	81,72
	s ±	19,21	20,67
	n	8	6
2 Tg. vor Abstoßg.	x	31,51	29,55
	s ±	8,67	7,69
	n	9	6
1 Tg. vor Abstoßg.	x	33,81	34,35
	s ±	18,46	8,98
	n	8	9
Tag der Abstoßg.	x	47,79	61,69
	s ±	15,19	37,07
	n	9	7

TABELLE 13

G P T - AKTIVITÄTEN DER GRUPPEN A UND B AN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml).
ANGEFÜHRT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s). n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B
präoperat.	x	12,57	12,31
	s $\pm$	5,91	8,25
	n	9	9
postoperat.	x	6,34	12,01
	s $\pm$	0,90	4,11
	n	5	7
1 Tg. p.op.	x	15,36	12,12
	s $\pm$	4,91	2,53
	n	9	10
2 Tg. p.op.	x	20,37	17,02
	s $\pm$	5,25	6,19
	n	8	10
3 Tg. p.op.	x	19,42	16,17
	s $\pm$	5,67	4,51
	n	8	10
5 Tg. vor Abstoßg.	x	7,30	27,72
	s $\pm$	2,76	13,05
	n	4	5
4 Tg. vor Abstoßg.	x	19,79	17,26
	s $\pm$	5,43	4,44
	n	8	6
3 Tg. vor Abstoßg.	x	21,36	37,39
	s $\pm$	5,64	4,68
	n	8	6
2 Tg. vor Abstoßg.	x	14,55	21,91
	s $\pm$	2,92	5,71
	n	9	6
1 Tg. vor Abstoßg.	x	13,53	26,94
	s $\pm$	2,82	7,27
	n	9	9
Tag der Abstoßg.	x	16,48	33,27
	s $\pm$	3,66	12,89
	n	9	7

TABELLE 14

A L D - AKTIVITÄTEN DER GRUPPE A UND B AN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml). ANGEFÜHRT SIND MITTELWERTE (x) UND STANDARDABWEICHUNGEN (s). n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B
präop.	x	16,13	27,06
	s ±	2,66	8,57
	n	7	8
postop.	x	25,08	36,03
	s ±	2,20	11,93
	n	5	7
1 Tg. p.op.	x	50,38	59,18
	s ±	7,32	13,37
	n	8	10
2 Tg. p.op.	x	66,43	67,42
	s ±	11,46	11,56
	n	8	10
3 Tg. p.op.	x	52,20	73,89
	s ±	7,12	16,97
	n	8	10
5 Tg. vor Abstoßg.	x	42,25	110,97
	s ±	7,82	77,13
	n	6	5
4 Tg. vor Abstoßg.	x	48,08	96,48
	s ±	12,14	69,11
	n	7	6
3 Tg. vor Abstoßg.	x	49,93	93,32
	s ±	9,71	32,64
	n	7	6
2 Tg. vor Abstoßung	x	40,96	36,33
	s ±	2,97	6,68
	n	8	6
1 Tg. vor Abstoßg.	x	36,79	42,42
	s ±	7,05	7,01
	n	8	9
Tag der Abstoßg.	x	55,39	57,03
	s ±	10,81	20,35
	n	8	7

TABELLE 15

M D H - AKTIVITÄTEN DER GRUPPEN A UND B AN DEN ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN TAGEN UND AN DEN LETZTEN FÜNF TAGEN VOR ABSTOSSUNG (mU/ml).
ANGEFÜHRT SIND DIE MITTELWERTE (x) UND DIE STANDARDABWEICHUNGEN (s).
n = ANZAHL DER HUNDE.

ZEIT		GRUPPE A	GRUPPE B
präop.	x	125,64	81,55
	s ±	25,70	7,42
	n	8	9
postop.	x	208,58	116,36
	s ±	42,85	14,62
	n	5	7
1 Tg. p.op.	x	240,73	134,65
	s ±	41,07	22,47
	n	9	10
2 Tg. p.op.	x	219,24	174,07
	s ±	56,11	49,05
	n	9	10
3 Tg. p.op.	x	267,54	150,29
	s ±	90,87	42,16
	n	9	10
5 Tg. vor Abstoßung	x	89,11	101,03
	s ±	40,81	51,48
	n	4	5
4 Tg. vor Abstoßung	x	204,26	154,38
	s ±	116,88	42,76
	n	7	6
3 Tg. vor Abstoßung	x	154,46	221,37
	s ±	45,23	58,68
	n	8	6
2 Tg. vor Abstoßung	x	157,78	131,95
	s ±	41,03	44,11
	n	9	6
1 Tg. vor Abstoßung	x	187,79	141,76
	s ±	63,59	39,62
	n	9	9
Tag der Abstoßung	x	339,39	349,32
	s ±	108,23	166,27
	n	9	7

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AMELUNG, D., E. HOFMANN, L. OTTO:
Untersuchungen zur Haltbarkeit der Fermentaktivität im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 91, 851 (1966)
2. ACS/NIH
Organ Transplant Registry.
Chicago, 7. Nov. 1972
3. BACHMANN, O., D. QUENTIN, A. SENNING, F. LARGIADER:
Serum enzymes during cardiac allograft rejection.
Europ. Surg. Res. 1, 207 (1969)
4. BARNARD, C.N.:
Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town.
Amer. J. Cardiol. 22, 584 (1968)
5. BARNARD, C.N.:
Human heart transplantation: The diagnosis of rejection.
Amer. J. Cardiol. 22, 811 (1968)

6. BARNARD, C.N.:
The diagnosis and treatment of rejection; in:
Experience with human heart transplantation,
S. 149; R. SAHPIRO, Durban Butterworths, 1969
7. BARNARD, C.N.:
What we have learned about heart transplants.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 56, 457 (1968)
8. BARSAMIAN, E.M., S.W. JACOB, C.S. COLLINS, O.E.
OWEN:
Preliminary studies on the transplantation of
supercooled hearts.
Transplantation Bull. 7, 405 (1960)
9. BASSENGE, E., C. CHIBA, M. ROSENBLATT, R.J.
BING:
Einfluß einer durch Autoimmunreaktion hervor-
gerufenen Lymphopenie auf die Transplantatab-
stoßung beim Hund.
Klin. Wschr. 45, 594 (1967)
10. BEISENHERZ, G., H.J. BOLTZE, TH. BÜCHER, R.
CZOK, K.H. GARBADE, E. MEYER-ARENDT, G. PFLEI-
DERER:
Diphosphofructo-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-
Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase und Py-
ruvatkinase aus Kaninchenmuskel in einem Arbeits-
gang.
Z. Naturforsch. 8b, 555 (1953)

11. BERGMAYER, H.U., E. BERNDT:
Malatdehydrogenase: UV-Test; in: Methoden
der enzymatischen Analyse, S. 575, H.U. BERG-
MEYER, Verlag Chemie, Weinheim 1970
12. BIEBER, C.P., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY:
Pathology of the conduction system in cardiac
rejection.
Circulation 39, 567 (1969)
13. BIERMAN, H.R.:
Homeostasis of the blood cell elements, in:
Functions of the blood, R.G. MAC FARLANE und
A.H.T. ROBB-SMITH, Oxford, 1961
14. BING, R.J., C. CHIBA, A. CHRYSOHON, S. GUD-
BJARNASON, P.L. WOLF:
Metabolic, histologic and histochemical aspects
of the homografted heart.
Trans. Ass. amer. Physicians 74 (1961)
15. BOEHMIG, H.J., P. BRUECKE, D. DEPISCH, K. LECHNER,
G. BLUEMEL, L. STOCKINGER, C.B. WILSON, F.J. DIXON:
Rapid pig to dog renal xenograft rejection without
intravascular coagulation.
Abstract d. 6. Kongr. d. europ. Ges. f. exp.
Chir., Helsingborg/Schweden 1971

16. BRUNS, H.F., H.U. BERGMAYER:
Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase, in:
Methoden der enzymatischen Analyse, S. 724;
H.U. BERGMAYER, Verlag Chemie, Weinheim 1962
17. BUSCH, G.J., W.E. BRAUN, C.B. CARPENTER, J.M.
CARSOB, R.R. GALVANEK, E.S. REYNOLDS, J.P.
MERRILL, G.J. DAMMIN:
Intravascular coagulation in human renal allograft
rejection.
Transpl. Proc. 1, 267 (1969)
18. BUSCH, G.J., W.E. BRAUN, R.J. GLASSOCK, G.J.
DAMMIN:
Immunofluorescent patterns in human renal allo-
grafts.
Lab. Invest. 18, 321 (1968)
19. CACHERA, J.P.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection.
In: Experience with human heart transplantations,
S. 149, R. SHAPIRO, Durban Butterworths, 1969
20. CACHERA, J.P., M. LACOMBE, BUI-MONG-HUNG, J.P.
LACASSAGNE, Y. CREPIN, A. HATTAWAY:
Allogeneic grafts of the heart in dogs treated
with an anti-dog-lymphocyte serum or globulin.
Europ. Surg. Res. 1, 26 (1969)

21. CARREL, A., C. GUTHRIE:
The transplantation of veins and organs.
Amer. Med. 10, 1101 (1905)
22. CAVES, P.K., E.B. STINSON, R.B. GRIEPP, A.K.
RIDER, E. DONG, N.E. SHUMWAY:
Experience with fifty-four cardiac transplants
at Stanford University.
Surgery, in press.
23. CECIL, R.L., R.F. LOEB, ed.:
Textbook of medicine, ed. 10; Philadelphia,
1959, W.B. SAUNDERS Comp., p. 1286
24. CHIBA, C., P.L. WOLF, S. GUDBJARNASON, A.
CHRYSOHON, H. RAMOS, B. PEARSON, J.R. BING:
Studies on the transplanted heart. Its meta-
bolism and histology.
J. exp. Med. 115, 853 (1962)
25. CLAUVEL, M., K. SCHWARTZ, Y. CREPIN, J.P.
CACHERA:
Enzyme profiles after heart transplantation.
Nature 220, 483 (1968)
26. CLEVELAND, R.J., R.R. LOWER:
Transplantation of the canine cadaver hearts
after short-term preservation.
Transplantation 2, 904 (1967)

27. COHN, R., S.L. KOUNTZ:
Relationship of the blood flow in the kidney
to the homograft reaction.
Amer. J. Surg. 108, 245 (1964)
28. COLOMBO, J.P., R. RICHTERICH, E. ROSSI:
Serum-Creatinin-Phosphokinase: Bestimmung und
diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 40, 37 (1962)
29. COOLEY, D.A.:
5. The diagnosis and treatment of rejection,
in: Experience with human heart transplantation,
S. 149, R. SHAPIRO, Durban Butterworths, 1969
30. CROSBY, I.K., W.A. REED:
Heart transplantation; the effect of pretreatment
with antilymphocyte serum.
Amer. J. Surg. 118, 940 (1969)
31. DEPASQUALE, N.P., G.E. BURCH, E. PENA, K. REEMTSMA:
Electrocardiographic studies in homologous canine
heart transplantations.
Circulat. Res. 16, 197 (1965)
32. DEUTSCHE WELLCOME GmbH:
in: IMUREL, Literatur I: Ein Überblick über seine
Erprobung als immunsuppressives und entzündungs-
hemmendes Präparat bei der Behandlung von auto-
immunen und chronisch entzündlichen Krankheiten,
S. 15, S. 18, S. 24, S. 36

33. DIETER, R.A., W.E. NEVILLE, R. PIFARRE:
Serum enzyme alterations after open heart
surgery.
Surgery 66, 328 (1969)
34. DUBOST, C., J.P. CACHERA, J. DAUSSET, J.
DORMONT, J. ACAR, L. SCHWARZENBERG, J. PASSE-
LECQ:
A human case of allogeneic heart transplantation
compatible in the HLA-System and treated by a
heterologous anti-lymphocyte globulin.
Transplantation Proc. 1, 693 (1969)
35. DUME, T., W. PÖTTGEN:
Isolierte Schädigung der Erythropoese unter
immunsuppressiver Therapie nach Nierentrans-
plantation.
Dtsch. med. Wschr. 95, 948 (1970)
36. FEISSELI, S., G. FORSTER, G. LANDAHN, E. SCHMIDT,
F.W. SCHMIDT:
Normal-Werte und Alterung von Hauptkettenenzymen
im Serum.
Klin. Wschr. 44, 390 (1966)
37. FRASER, R.S., R.E. ROSSALL, W. BLACK, J. DVORKIN:
Serum transaminase response to cardiac surgery
using cardiopulmonary bypass.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 43, 810 (1962)

38. GAMS, E.:

Heterotope Herztransplantation beim Hund: Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung der Abstoßung nach immunsuppressiver Monotherapie mit Azathioprine oder Antilymphocytenserum.

Dissertationsarbeit 1971, Universität München

39. GEBAUER, D.:

Zur Frage der Knochenmarksdepression durch Azathioprin.

Bremer Ärzteblatt 6, 28 (1969)

40. GOTT, V.L., D.M. LONG, J.A. JOHNSON, M.M. BARLETT, C.W. LILLEHEI:

Glycogen, lactic acid and high energy phosphate levels during hypothermic arrest of human heart. Circulation 20, 703 (1959)

41. GREENBERG, J.J., L.H. EDMUNDS, R.B. BROWN:

Myocardial metabolism and postarrested function in the cold and chemically arrested heart.

Surgery 48, 31 (1960)

42. GRIEPP, R.B., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY:

Chapter 14, Heart, operative technique; in: Transplantation, S. 540 ff., I.S. NAJARIAN und R.L. SIMMONS, Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972

43. GRIEPP, R.B., E.B. STINSON, N.E. SHUMWAY:
Chapter 14, Heart, tissue typing and immuno-
suppression, in: Transplantation, S. 541 ff.,
J.S. NAJARIAN und R.L. SIMMONS, Urban &
Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972
44. HAACK, D.:
Untersuchungen über die Blutgerinnung bei ver-
schiedenen Erkrankungen des Hundes.
Dissertationsarbeit, Universität München, 1966
45. HAGL, S., K. BORNIKOEL, E. GAMS, N. MAYR,
N. MENDLER, W. SCHRAUT, F. SEBENING, B. STECK-
MEIER, H. FROST, K. PIELSTICKER:
Experimentelle Herztransplantation: Raster-
elektronenmikroskopische Untersuchungen von
Veränderungen an der Intima.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329, 218 (1971)
46. HALPERN, B., P. MILLER, E.A. LA GRUE, J.C.
MORARD:
Protective action of heparin in experimental
immune nephritis.
Nature 205, 257 (1965)
47. HARDY, J.D., W.R. WEBB, M.L. DALTON, G.R.
WALKER:
Lung homotransplantation in man. Report of
the initial case.
J. Amer. med. Ass. 186, 1065 (1963)

48. HIEMEYER, V., H. RASCHE, K. DIEHL:
Antithrombotika. In: Hämorrhagische Diathesen,
S. 168 ff., G. Thieme, Stuttgart 1972
49. HUME, D.M., H.M. LEE, G.M. WILLIAMS, W.J.O.
WHITE, J. FERRE, J.S. WOLF, G.R. PROUT, M.
SLAPIAK, J. O'BRIAN, S.J. K.PATRIK, H.M. KAUFFMAN,
J.M. CLEVELAND:
The comparative results of cadaver and related
donor renal homografts in man, and the immuno-
logical implications of the outcome of second
and paired transplants.
Ann. Surg. 164, 352 (1966)
50. HUNSTEIN, W.:
Nebenwirkungen bei Imuranbehandlung.
Ref. Ges. f. inn. Med. Hamburg, 21.1.1967
51. JACKSON, B.T., J.A. MANNICK:
Serial blood flow in first set renal homotrans-
plants undergoing rejection.
Surg. Gynec. Obstet. 119, 1265 (1964)
52. JIN, F.:
Experimental studies on homologous heart trans-
plantation: I. Techniques of the transplantation.
The behaviour of the transplanted heart.
Tohoku J. exp. Med. 72, 10 (1960)

53. KAHN, D.R., E.A. CARR jr., H.A. OBERMANN, M.M. KIRSCH, J.H. DUFEK, W.Y. MOORES, M. CAROLL, O. GAGO, H. SLOAN:
Effect of anticoagulants on the transplanted heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 60, 616 (1970)
54. KAHN, D.R., E.W. REYNOLDS jr., J.A. WALTON, M.M. KIRSCH, S. VATHAYANON, H. SLOAN:
Human heart transplantation for a cardiomyopathy.
Surgery 67, 122 (1970)
55. KANTROWITZ, A.:
Orthotopic cardiac allotransplantation in puppies follow-up of 38 - and 21 month survivors.
Trans. Amer. Soc. artif. intern. Org. 16, 425 (1970)
56. KARMEN, A., F. WROBLEWSKI, J.S. LA DUE:
Transaminase activity in human blood.
J. clin. Invest. 34, 126 (1955)
57. KINCAID-SMITH, P.:
Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man.
Lancet 2, 849 (1967)
58. KINCAID-SMITH, P.:
Modification of the vascular lesions of rejection in cadaveric allografts by dipyridamole and anti-coagulants.
Lancet 1, 920 (1969)

59. KLEINE, T.O.:
Zur Lokalisation der Creatinkinase in Mitochondrien und Mikrosomen von Skelettmuskel, Herz und Hirnrinde des Menschen.
Klin. Wschr. 43, 504 (1965)
60. KLEINERMANN, J.:
Effects of heparin on experimental nephritis in rabbits.
Lab. Invest. 3, 495 (1954)
61. KLUGE, A., H. HAUG:
Durch Thrombocyten bedingte Enzymaktivitätserhöhungen der LDH, MDH und ALD in menschlichem Serum.
Med. Welt 21/46, 1981 (1970)
62. KNIERIEM, H.J., H. MEESSEN, H.D. SCHULTE:
Morphologische Befunde bei Herztransplantationen.
Klin. Wschr. 49, 837 (1971)
63. KÖLLE, G.:
Knochenmarksschädigung bei immunsuppressiver Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis und des Still-Syndroms mit Azathioprin.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2268 (1969)

64. KONDO, Y., F.O. GRÄDEL, P.A. CHAPTAL, W. MEIER,
H.R. COTTLE, A. KANTROWITZ:
Immediate and delayed orthotopic homotransplan-
tations of the heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 50, 781 (1965)
65. KONDO, Y., F. GRÄDEL, A. KANTROWITZ:
Heart transplantation in puppies. Long survival
without immuno-suppressive therapy.
Ann. Surg. 162, 837 (1965)
66. KOSEK, J.C., E.J. HURLEY, R.R. LOWER:
Histopathology of orthotopic canine cardiac
homografts.
Lab. Invest. 19, 97 (1968)
67. KOUNTZ, S.L., R. COHN:
The pathophysiology of renal allotransplants
in subjects on immunosuppressive therapy.
In: DAUSSET, J., J. HAMBURGER, G. MATHE:
Advance in transplantation, S. 617, Copenhagen:
Munksgaard, 1968
68. KREUTZER, H.H., W.H.S. FENNIS:
Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood serum
after storage at different temperatures.
Clin. chim. Acta 2, 64 (1964)

69. KUHN, E., S.J. WALTER, K. SCHLEZ, M. TREDE,
E. FILSINGER:
CPK, GOT, GPT und LDH im Serum bei Operationen
mit der Herz-Lungen-Maschine.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 752 (1963)
70. LARGIADER, F., Å. SENNING, E. TRABERT, H. ROSE-
MUND:
Erfassung der Abstoßung von Herzhomotransplantaten.
Helv. chir. Acta 36, 289 (1969)
71. LARGIADER, F.:
Immunosuppression bei klinischer und experimen-
teller Organtransplantation.
Naturwissenschaft 2, 429 (1968)
72. LEE, S.S., W.R. WEBB:
Metabolism of the isolated normothermic and
rewarmed heart.
Surg. Forum 2, 284 (1958)
73. LIPPMAN, M.:
Transplantation and cytotoxicity charges induced
by acid mucopolysaccharides.
Nature 219, 33 (1968)
74. LOWER, R.R.:
Rejection of the transplanted heart.
Transplantation Proc. 1, 733 (1969)

75. LOWER, R.R.:
The current status of cardiac transplantation.
III. Int. Congr. of the Transpl. Soc., The Hague,
The Netherlands, 1970
76. LOWER, R.R.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection.
In: Experience with human heart transplantation,
S. 149, R. SHAPIRO, Durban Butterworths, 1969
77. LOWER, R.R., E. DONG, F.S. GLAZENER:
Electrocardiograms of dogs with heart homografts.
Circulation 33, 455 (1966)
78. LOWER, R.R., E. DONG, N.E. SHUMWAY:
Long-term survival of cardiac homografts.
Surgery 58, 110 (1965)
79. LOWER, R.R., E. DONG, N.E. SHUMWAY:
Suppression of rejection crisis in the cardiac
homograft.
Ann. Thorac. Surg. 1, 645 (1965)
80. LOWER, R.R., H.A. KONTOS, J.C. KOSEK, D.H. SEWELL,
W.H. GRAHAM:
Experiences in heart transplantation. Techniques,
physiology and rejection.
Amer. J. Cardiol. 22, 766 (1968)

81. LOWER, R.R., N.E. SHUMWAY:
Studies on orthotopic homotransplantation of
the canine heart.
Surg. Forum 11, 18 (1960)
82. LOWER, R.R., R.C. STOFER, E.J. HURLEY, E.
DONG, R.B. COHN, N.E. SHUMWAY:
Successful homotransplantation of the canine
heart after anoxic preservation for seven hours.
Amer. J. Surg. 104, 302 (1962)
83. LOWER, R.R., R.C. STOFER, E.J. HURLEY, N.E.
SHUMWAY:
Complete homograft replacement of the heart
and both lungs.
Surgery 50, 842 (1961)
84. LOWER, R.R., R.C. STOFER, N.E. SHUMWAY:
Homovital transplantation of the heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 41, 196 (1961)
85. LUISADA, A.A., E. MARCUS:
The behaviour of a transplanted heart.
Cardiologia 25, 197 (1954)
86. Mc DONALD, A., G.J. BUSCH, J.L. ALEXANDER,
E.A. PHETEPLACE, J. MENZOIAN, J.E. MURRAY:
Heparin and Aspirin in the treatment of hyper-
acute rejection of renal allografts in pre-
sensitized dogs.
Transpl. 2, 1 (1970)

87. MANAX, W.G., G.W. LYONS, Z. EYAL, R.C. LILLEHEI:
Cervical heart homotransplantation.
Surgery 58, 835 (1965)
88. MANN, F.C., J.T. PRIESTLEY, J. MARKOWITZ, W.M. YATER:
Transplantation of the intact mammalian heart.
Arch. Surg. 26, 219 (1933)
89. MARCUS, E., S.N.T. WONG, A.A. LUISADA:
homologous heart grafts: I. Technique of interim parabiotic perfusion. II. Transplantation of the heart in dogs.
Arch. Surg. 66, 179 (1953)
90. MARX, R.:
Mündliche Mitteilungen, 1973
91. MATEJICEK, E., M. TAKAC, G. STUBNOVA:
The electrocardiogram of the transplanted heart.
Cardiologia 31, 589 (1957)
92. MAYR, N.:
Unveröffentlichte Ergebnisse
93. Mc KENZIE, I.F.C., S. WHITTINGHAM:
Deposits of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys.
Lancet 2, 1313 (1968)

94. Mc MILLAN, R.:
Heparin in the delayed transplant function.
Lancet 1, 1178 (1968)
95. MEISNER, H., E. GAMS, S. HAGL, J. RING, P.
SCHMIDT-HABELMANN, F. SEBENING, E. STRUCK:
Experimentelle Erfahrungen mit der Herztrans-
plantation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 668 (1968)
96. MOVAT, H.Z., J.F. MUSTARD, N.S. TAICHMAN, T.
URIUHARA:
Platelet aggregation and release of ADP, Sero-
tonin and Histamine associated with phagocytosis
of antigen-antibody complexes.
Proc. Soc. exp. Biol. 170, 232 (1965)
97. MOWBRAY, J.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection.
In: Experience with human heart transplantation,
S. 149 ff., R. SHAPIRO, Durban Butterworths, 1969
98. PORTER, K.A., J.B. DOSSETOR, T.L. MARCHIORO,
W.S. PEART, J.M. KENDALL, T.E. STARZL, P.J.
TERASAKI:
Human renal transplants; I. Glomerular changes.
Lab. Invest. 16, 153 (1967)
99. PORTER, K.A.:
Rejection in treated renal allografts.
J. clin. Path. 20, 518 (1967)

100. PORTER, K.A.:
Morphological aspects of renal homograft rejection.
Brit. med. Bull. 21, 171 (1965)
101. QUINN, J.W., H.D. SIRAK, E.H. SHABANAH, W.J. FRAJOLA:
Transaminase values following open heart surgery.
Ann. Surg. 152, 45 (1960)
102. RATNOFF, O.D.:
Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomena, immunity and the inflammatory response.
Adv. Immun. 10, 145 (1969)
103. REED, W.A., J.K. CROSBY:
Intraabdominal homologous heart transplantation.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 131, 1357 (1969)
104. REEMTSMA, K.:
The heart as a test organ in transplantation studies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 778 (1964)
105. REEMTSMA, K., J.P. DELGADO, O. CREECH:
Transplantation of the homologous canine heart:
Serial studies of myocardial blood flow, oxygen consumption and carbohydrate metabolism.
Surgery 47, 292 (1960)

106. REEMTSMA, K., W.E. WILLIAMSON, F. IGLESIAS,
E. PENA, S.F. SAYEGH, O. CREECH:
Studies on homologous canine heart transplan-
tation: Prolongation of survival with a floc
acid antagonist.
Surgery 52, 127 (1962)
107. RICHTERICH, R., F. VERREY, K. STAMPFLI:
Serumenzyme bei Blutspendern, II. Hepatitis-
Screening durch Bestimmung der Glutamat-Pyru-
vat-Transaminase.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1430 (1961)
108. RIPPICH, T., H. EGLI:
Methodik und Aussagekraft der Histokompatibi-
litätstestung.
Dtsch. med. J. 22, 192 (1971)
109. ROBERTSON, R.D., P. DESHPANDE, L. SLEGEL,
S.W. JACOB:
Studies on the function of the canine heart
exposed to sub-zero temperatures.
J. Amer. med. Ass. 187, 574 (1964)
110. RØ, J.S., A. FLATMARK, B. SEMB:
Intravascular coagulation in experimental acute
homograft rejection.
Abstract d. 6. Kong. d. Ges. f. exp. Chir.,
Helsingborg/Schweden, 1971

111. ROSALKI, S.B., J.H. WILKINSON:
Activity of α -Hydroxybutyrat-dehydrogenase in
blood.
Nature (London), 188, 1110 (1960)
112. ROSENKRANZ, K.A.:
Über die Serumenzymaktivität nach experimen-
teller traumatischer Herzschädigung.
Med. Welt 21, 1167 (1963)
113. ROTTHAUWE, H.W., M. CEQUEIRO:
Die Haltbarkeit der Serum-kreatin-phosphokinase.
Klin. Wschr. 41, 876 (1963)
114. SALAMAN, J.R.:
Radioactive fibrinogen in the detection of
renal transplant rejection.
Abstract d. 6. Kong. d. europ. Ges. exp. Chir.
1971, Helsingborg/Schweden
115. SAYEGH, S.F., O. CREECH:
Transplantation of the homologous canine heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 34, 692 (1957)
116. SCHEUER, J., J.A. SHAVER, B.C. HARRIS, J.J.
LEONARD, H.T. BAHNSON:
Electrocardiographic findings in cardiac trans-
plantation.
Circulation 15, 289 (1969)

117. SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT:
Enzym Austritt aus den Zellen; ALD-Aktivität
in menschlichen Organen; Enzymaktivitäten bei
Herzinfarkt,
in: Enzymfibel, S. 12, S. 33, S. 71, Fa. BOEH-
RINGER, C.F. u. Söhne GmbH, Mannheim 1966
118. SCHRAUT, W.:
Enzymologische Untersuchungen zur Frage der
Leberschädigung bei herzchirurgischen Ein-
griffen mit der Herz-Lungen-Maschine.
Dissertationsarbeit, Universität München, 1971
119. SCHWARTZ, K., M. De MEDONCA, Y. CREPIN, BUI-
MONG-HUNG, J. LEANDRI, J.P. CACHERA:
Enzyme release, a test of myocardial damage
after dog allogeneic heart homotransplantation
and heart preservation.
Europ. Surg. Res. 1, 208 (1969)
120. SEBENING, F.:
Chirurgische Behandlung bei Durchblutungsstörungen
des Herzens. Therapie und Ergebnisse: Herztrans-
plantation.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. Forsch. 36, 173 (1970)
121. SEBENING, F.:
Über klinische und experimentelle Untersuchungen
des Myokardstoffwechsels während und nach opera-
tiver Korrektur von Herzfehlern.
Habil-Schrift a. d. Universität München, 1965

122. SEWELL, D.H., V.E. KEMP, R.R. LOWER:
The epicardial ECG in monitoring cardiac homo-
graft rejection.
Circulation 38, Suppl. 6, 176 (1968)
123. SINITSYN, N.P.:
Herztransplantation, S. 7 - 59, Volk und
Gesundheit, Berlin 1957 (Russ. Original:
Moskau 1948)
124. SIQUEIRA, M., R.A. NELSON jr.:
Platelet agglutination by immune complexes
and its possible role in hypersensitivity.
J. Immun. 86, 516 (1961)
125. SISK, K., V. HOLEC, M. FEDELESOVA, A. ZIEGEL-
HÖFER, J. SLEZAK, V. TREGEROVA:
Investigation on the heterotopically transplan-
ted dog hearts after preservation.
Europ. Surg. Res. 1, 198 (1969)
126. SITZMANN, F.G.:
Die klinische Bedeutung der Apfelsäuredehydro-
genase.
Med. Klinik 59, 1929 (1964)
127. SHUJI SEKI, G.C. RASTELLI, J.L. TITUS, G.K.
DANIELSON:
An improved method for heterotopic cardiac
allografting.
J. Surg. Res. 10/8, 363 (1970)

128. SHUMWAY, N.E.:
Transplantation of the heart.
129. SLAPAK, M., M. GREENBAUM, W. BARDAWIL, C. SARAVIS,
J. JOISON, W.V. Mc DERMOTT jr.:
Effect of heparin, arvin, liver perfusion and
heterologous antiplatelet serum on rejection
of pig kidney by dog.
Transplantation Proc. 3, 558 (1971)
130. STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, D.T. ROWLANDS,
C.H. KIRKPATRICK, E.W.C. WILSON, D. RIFKIND,
W.R. WADDELL:
Immunosuppression after experimental and clinical
homotransplantation of the liver.
Ann. Surg. 160, 411 (1964)
131. STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, W.R. WADDELL:
The reversal of rejection in human renal
homografts with subsequent development of
homograft tolerance.
Surg. Gynec. Obstet. 117, 385 (1963)
132. STEVENS, L.E., J.S. FREEMAN, H. KEUTEL, K.
REEMTSMA:
Preparation and clinical use of antilymphocyte
globulin.
Amer. J. Surg. 116, 795 (1968)

133. STINSON, E.B., E. DONG, C.P. BIEBER, R.L. POPP,
N.E. SHUMWAY:
Cardiac transplantation in man. II. Immuno-
suppressive therapy.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 58, 326 (1969)
134. SÜDHOF, H., E. WÖTZEL:
Über die Haltbarkeit von zur Enzymbestimmung
vorgesehenen Serumproben.
Klin. Wschr. 38, 1165 (1960)
135. TANZER, M.L., C. GILVARG:
Creatine and creatine kinase measurement.
J. biol. Chem. 234, 3201 (1959)
136. TAYLOR, H.E., C.F. CULLING:
Cytopathic effect of sensitized spleen cells
on fibroblast: The protective effect of
heparin.
Lab. Invest. 15, 1960 (1966)
137. TERASAKI, P.I., M. DIEPOW, C.J. DAVIDSON,
M.R. MICKEY:
Serotyping for homotransplantation, XXIV.
Heart transplantation.
Amer. J. Cardiol. 24, 500 (1969)

138. TERASAKI, P.I., D.L. VREDEVOE, K.A. PORTER,
M.R. MICKEY, T.L. MARCHIORO, T.D. FARIS, T.J.
HERRMANN, T.E. STARZL:
Serotyping for homotransplantation: V. Evaluation of a matching scheme.
Transplantation 4, 688 (1966)
139. THIELE, H.G.:
Zur Physiologie der cellulären und humoralen Immunreaktionen.
Mschr. Kinderheilk. 120, 197 (1972)
140. THORN, W.:
Metabolitkonzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch. 27, 76 (1961)
141. VANDERBEEK, R.B., R.D. KING, M.S. SPACH, P.A. EBERT:
Electrophysiologic observations during rejection of dog heart transplants.
Surg. For. 19, 233 (1968)
142. WALLER, H.D., G.W. LÖHR, F. GRIGNANI, R. GROSSE:
Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombocyten.
Thromb. Diath. haemorrh. (Stgt.) 3, 520 (1959)
143. WEBB, W.R., H.S. HOWARD:
Restoration of function of refrigerated heart.
Surg. Forum 8, 302 (1957)

144. WESOLOWSKI, S.A., J.F. FENNESSEY:
Pattern of failure of the homografted canine heart.
Circulation 8, 750 (1953)
145. WHITE, J.J., P.H. TANSER, N.R. ANTONISEN,
J.E. WYNANDS, J.A.P. PARE, M.R. BECKLAKE,
D.D. MUNRO, L.D. Mc LEAN:
Human lung homotransplantation.
Canad. med. Ass. J. 94, 1199 (1966)
146. WITT, J., H. MÜLLER, W. KÜNZER:
Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an
Thrombocyten aus Neugeborenen- und Erwachsenen-
blut.
Klin. Wschr. 44, 726 (1966)
147. WROBLEWSKI, F., J.S. LA DUE:
Lactic dehydrogenase activity in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 90, 210 (1955)
148. WROBLEWSKI, F., J.S. LA DUE:
Serum glutamatic pyruvat transaminase in cardiac
with hepatic disease.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 91, 569 (1956)
149. YOUNG, L.E., W.A. O'BRIAN, G. MILLER, S.N.
SWISHER, D.M. ERVIN, R.M. CHRISTIAN, C.L. YUILE:
Erythrocyte-isoantibody reactions in dogs.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 13, 209 (1951)

150. ZONDAG, H.A.:

Lactate dehydrogenase isoenzymes: lability at
low temperature.

Science 142, 965 (1963)

Herrn Prof. Dr. W. K l i n n e r danke ich dafür, daß ich diese Arbeit an der Abteilung für Herzchirurgie an der Universität München durchführen konnte.

Bei Herrn Prof. S e b e n i n g bedanke ich mich besonders, weil er mich zur Bearbeitung dieses Themas ermuntert und mich dabei stets unterstützt hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. S. H a g l und Herrn Dr. K. B o r n i k o e l für die Unterstützung bei der Durchführung der Transplantationsversuche.

Für die Beurteilung der histologischen Präparate bin ich Herrn Dr. K. P i e l s t i c k e r im Pathologischen Institut der Universität München zu Dank verpflichtet.

Für die freundliche Hilfe bei den Blutbildbestimmungen und biochemischen Messungen möchte ich mich herzlich bei Frau E. D e n k e r t, Frä. C. S c h ü l g e n und Frau G. E i c h e r bedanken.

LEBENS LAUF

Am 23. November 1946 wurde ich als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. Ulrich Mayr und seiner Frau Anna geb. Haselberger in Augsburg geboren.

Von 1953 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Augsburg, anschließend bis 1957 die Volksschule in Pfronten/Allgäu. Im September 1957 trat ich in das Humanistische Gymnasium St. Stephan in Augsburg ein, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr begann ich an der Universität München das Medizinstudium, das ich 1972 mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Als Medizinalssistent war ich vom 1.10.1972 bis zum 31.9.1973 an der II. Medizinischen Klinik der Universität München, an der Chirurgischen Universitätsklinik München und im Sonderforschungsbereich 37 der Universität München tätig.

